



**HAL**  
open science

# Diagnostic précoce de dengue : étude de la performance du TROD SD Bioline Dengue Duo sur l'île de la Réunion

Jeanne Belot

## ► To cite this version:

Jeanne Belot. Diagnostic précoce de dengue : étude de la performance du TROD SD Bioline Dengue Duo sur l'île de la Réunion. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03156296

**HAL Id: dumas-03156296**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03156296>**

Submitted on 2 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE LA REUNION**

**UFR SANTE**

Année : 2020

N° : 2020LARE068M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Diagnostic précoce de dengue : étude de la  
performance du TROD SD Bioline Dengue Duo**

Présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2020 à  
18h à La Réunion

**Par Jeanne Belot**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Antoine Adenis**

**Assesseur:**

**Monsieur le Professeur Bertrand Guihard**

**Rapporteur :**

**Monsieur le Docteur Antoine Bertolotti**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Thibault Adenis**

# TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES TABLEAUX.....	3
TABLE DES FIGURES.....	4
GLOSSAIRE :.....	5
I-INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	6
A-HISTORIQUE.....	6
B-VIRUS DE LA DENGUE.....	6
C-PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DENGUE.....	7
E-ÉPIDÉMIOLOGIE.....	10
F-LA DENGUE : DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	11
G-LA DENGUE : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	13
H-TRAITEMENT DE LA DENGUE.....	14
I-CAS DE L'ILE DE LA REUNION.....	15
II BRIEF REPORT.....	19
A-ABSTRACT.....	20
B-INTRODUCTION.....	21
C-MATERIAL AND METHODS.....	21
Ethical approval.....	22
Statistical analysis.....	22
D-RESULTS.....	22
E-DISCUSSION.....	26
F-ACKNOWLEDGMENTS.....	27
G-REFERENCES.....	27
H-SUPPLEMENT CONTENT.....	29
III- DISCUSSION GÉNÉRALE.....	38
A-SYNTHESE DES RESULTATS.....	38
B-CONFRONTATION AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.....	39
a)Performance du TROD SD Bioline dans la littérature.....	39
b)Facteurs influençant la sensibilité des composants NS1 et IgM.....	39
c)Facteurs influençant la spécificité des composants NS1 et IgM.....	41
C-CARACTÉRISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUSPECTS DE DENGUE.....	43
D-LIMITES DE L'ÉTUDE.....	44
IV- CONCLUSION.....	46
BIBLIOGRAPHIE :.....	47
ANNEXE.....	51
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	55

# TABLE DES TABLEAUX

## Brief Report :

Table 1: Characteristics of included population .....	23
Table 2: Performance of RDT.....	24
Table 3: Performance of RDT < 5 days vs > 5 days of symptoms.....	25
Appendix 1: Performance of NS1 and IgM RDT depending on the duration from illness onset.....	30
Appendix 2: Performance of IgG RDT global and depending on the duration from illness onset.....	33
Appendix 3: Performance of the combination of IgM and IgG RDT.....	34
Appendix 4: Characteristics of global suspect dengue population.....	35
Appendix 5: Statistical comparison between confirmed dengue versus probable dengue.....	36
Appendix 6: Statistical comparison between confirmed + probable dengue versus no dengue.....	37

## Annexe :

Annexe 1 : Etudes sur le TROD SD Bioline Dengue Duo.....	51
--	----

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Génome du virus de la dengue .....	7
Figure 2 : Schéma de transmission du virus.....	8
Figure 3 : Progression de l'implantation de l'Aedes Albopictus en France métropolitaine.....	9
Figure 4 : Zone à risque de dengue en 2015.....	10
Figure 5 : Cinétique des biomarqueurs de la dengue.....	14

## **GLOSSAIRE :**

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ARN : Acide ribonucléique

CHU : Centre hospitalier universitaire

DC : dengue classique

DENV : Virus de la dengue

DHF : Dengue hémorragique

DSC : Dengue avec syndrome de choc

ELISA : Dosage d'immunoabsorption liée à enzyme

HAS : Haute Autorité de Santé

ICT : Immunochromatographie

IgM : Immunoglobuline M

IgG : Immunoglobuline G

INSEE : Institut national de la Statistique et des Etudes Economiques

n : nombre de patients

NS1 : Non structurale 1

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

RT-PCR : Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction

Se : Sensibilité

Spé : Spécificité

TA : Tension artérielle

TCA : Temps de céphaline activée

TROD : Test rapide orientation diagnostic

# I-INTRODUCTION GÉNÉRALE

## A- HISTORIQUE

Les premières références à des cas de dengue ont été retrouvées dans des encyclopédies médicales chinoises datant de la dynastie Jin (265-420) (1), cependant il faut attendre la fin du XVII<sup>ème</sup> siècle et l'épidémie de Philadelphie en 1780 pour que Benjamin Rush fasse la première description moderne de la dengue, qu'il désigne sous le terme de « breakbone fever » (1,2).

Si le terme « dengue » s'est aujourd'hui imposé mondialement, cette pathologie était autrefois désignée par une multitude de termes faisant tour à tour référence aux symptômes, à la saison ou la région dans laquelle sévissait la maladie.

L'origine du terme « dengue » demeure aujourd'hui inconnue. Une hypothèse suppose que ce terme est issu du swahili « ka dingo pepo » signifiant « crampe causée par l'esprit malin » (2).

## B- VIRUS DE LA DENGUE

L'agent pathogène responsable de la dengue est un virus à ARN enveloppé de la famille des Flaviviridae appartenant au genre des Flavivirus.

Son enveloppe est une bicouche lipidique à l'intérieure de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines structurales : la glycoprotéine prM et la glycoprotéine E impliquée dans la fixation et la fusion du virion aux cellules hôtes.

Après la fusion, l'ARN simple brin se détache de la capsid virale et pénètre dans le cytoplasme où il fonctionne comme ARN messager. Il est ensuite traduit sous la forme d'une polyprotéine. Cette polyprotéine est composée de trois protéines structurales (C, prM et E) et sept protéines non structurales (NS) : (NS1, NS2A/B, NS3, NS4A/B, NS5) impliquées dans la réplication de l'ARN viral (3,4).

La protéine NS1, liée à la surface de la cellule hôte infectée s'accumule dans le sérum des patients jusqu'à 50 µg/ml au cours de la phase précoce de l'infection. Elle est détectable par technique ELISA ou immunochromatographie entre le 1<sup>er</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour après le début de la fièvre (5,6).

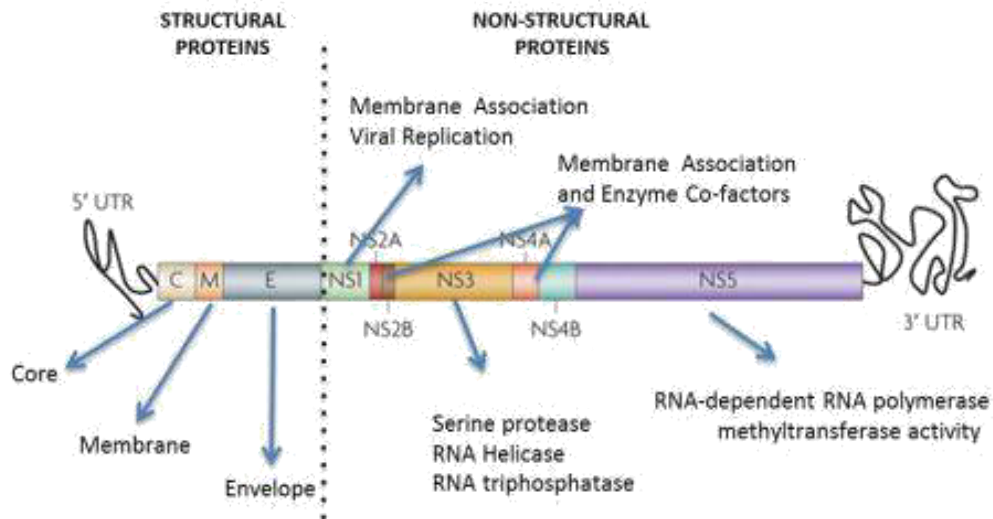


Figure 1 : Génome du virus de la dengue (disponible sur [www.transasia.co.in](http://www.transasia.co.in) (10))

Il existe 4 sérotypes de dengue (DEN-1 à DEN-4). Ces différents sérotypes se distinguent par leurs génomes et leurs antigènes de surface (7). A l'intérieur de chaque sérotype, existent plusieurs sous-groupes de génotypes différents. Un cinquième sérotype DEN-5 a été isolé à Sarawak en Malaisie en 2013, il n'aurait pas occasionné de cluster d'infection humaine à ce jour (8).

L'infection par un sérotype confère une immunité durable vis-à-vis du sérotype infectant mais il n'existe pas d'immunité croisée prolongée contre les autres sérotypes (9).

On parle de dengue primaire lorsqu'un individu est infecté pour la première fois par un des sérotypes du virus de la dengue et de dengue secondaire lorsqu'il est réinfecté par un sérotype différent. Une infection secondaire avec un autre sérotype semble majorer le risque de développer une forme sévère de dengue, avec une augmentation de morbidité et de mortalité associée.

## C- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DENGUE

La physiopathologie de la dengue est mal connue et controversée. Il semblerait que le virus de la dengue ait un tropisme pour le système monocyte/macrophage et probablement pour les cellules endothéliales, hépatiques, cutanées et de la moelle épinière. Il active les systèmes des cytokines et du complément, ainsi que les mécanismes de cytotoxicité.



La gravité de l'atteinte est multifactorielle. Elle dépendrait :

- Du virus lui-même : variation génotypique du virus au sein d'un même sérotype et quantité d'inoculum viral (11,12) ;
- De la transmission : densité vectorielle et compétence du vecteur ;
- De l'hôte : génétique et statut immunologique (13,14).

La théorie des anticorps facilitants proposée par Halstead est actuellement débattue. Elle suppose que les anticorps, acquis lors d'une dengue primaire, facilitent, lors d'une dengue secondaire, l'invasion cellulaire par le virus ainsi que l'hyperperméabilité capillaire diffuse, à l'origine de la fuite plasmatique responsable de l'état de choc de la dengue.

#### D- RÉSERVOIRS ET TRANSMISSION

L'être humain est le principal réservoir et le principal disséminateur du virus. Un être humain infecté peut transmettre le virus pendant 4 à 5 jours (au maximum 12 jours) par l'intermédiaire de la piqûre des moustiques femelles du genre *Aedes*.

Le cycle viral dure 8 à 12 jours, pendant lesquels le virus passe du tube digestif du moustique à ses glandes salivaires où il se multiplie. La femelle *Aedes* nouvellement infectée peut à son tour transmettre le virus. Son activité est principalement diurne, avec des pics d'activité matinaux et vespéraux (15).

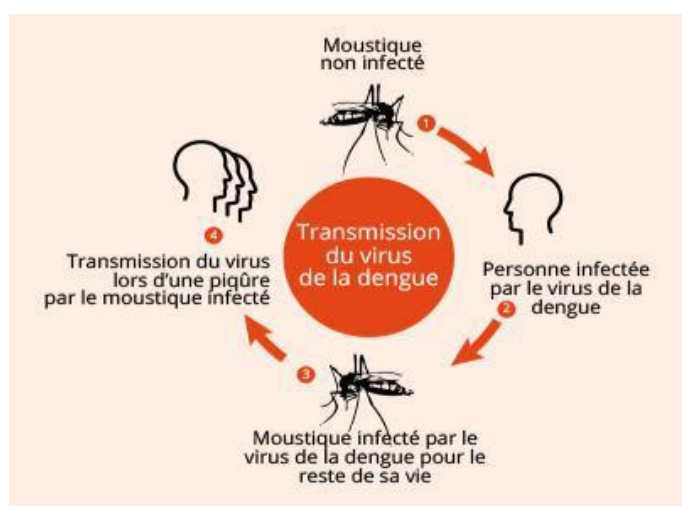


Figure 2 : Schéma de transmission du virus d'après F.Koulikoff *et al* (15)

L'*Aedes* est l'espèce de moustique la plus invasive du monde. Plusieurs facteurs expliquent ce phénomène. Tout d'abord la circulation massive des personnes et des

marchandises par transport maritime et aérien, dans un contexte de mondialisation des échanges, a provoqué l'expansion de son aire de répartition.

Cette colonisation progressive et continue est aussi le résultat du réchauffement climatique, de la modification d'écosystèmes, de la déforestation, de l'urbanisation mal maîtrisée avec une absence de politique adéquate de gestion de l'eau (6,16).

Enfin, sa vaste implantation s'explique par sa grande capacité d'adaptation : l'*Aedes* peut notamment se reproduire dans de petites quantités d'eau stagnante, résister à des températures négatives et hiberner.

Outre la dengue, il transmet également d'autres arboviroses comme le virus du Zika, le chikungunya ou la fièvre jaune.

Au sein du genre *Aedes*, on distingue différents sous-groupes.

Le principal vecteur de la dengue *Aedes aegypti*, d'origine africaine, s'est répandu dans les zones tropicales et subtropicales du monde. Il est notamment présent aux Antilles, en Guyane et à Mayotte.

Le vecteur secondaire *Aedes albopictus* appelé couramment moustique tigre, d'origine asiatique, a gagné progressivement les régions tempérées. On le retrouve notamment à la Réunion et en Métropole. Depuis 2004 il est implanté dans le Sud de la France puis a colonisé les départements alentours. En 2020, sa présence est relevée dans 57 départements métropolitains (9,17).

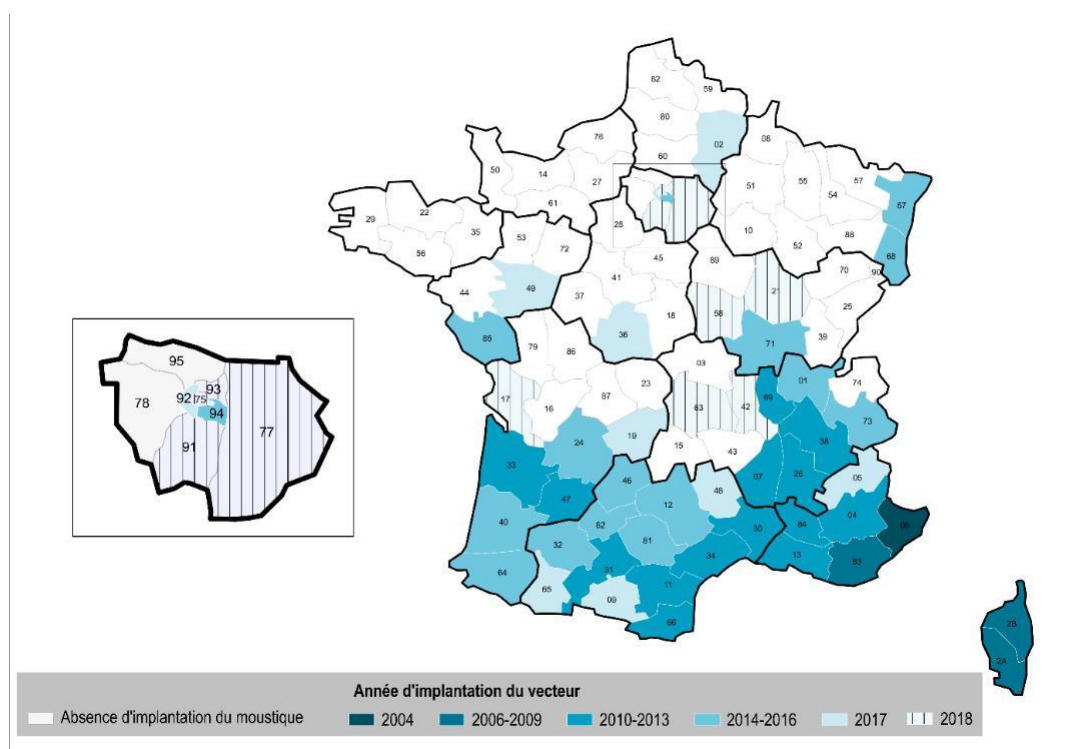


Figure 3 : Progression de l'implantation du moustique tigre en France métropolitaine (disponible sur [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr) (9))

## E- ÉPIDÉMIOLOGIE

Endémique ou évoluant par épidémies dans les pays tropicaux et subtropicaux, la dengue tend à se diffuser vers les pays tempérés. C'est la maladie virale qui se propage le plus rapidement au monde, son incidence a très fortement augmenté. On estime qu'elle aurait été multipliée par 400% en 13 ans (6).

La dengue a désormais une distribution mondiale. Plus de 55% de la population mondiale vit dans des zones à risque de dengue, soit 3,9 milliards de personnes exposées dans 128 pays (15,18).

On observe actuellement près de 400 millions de cas par an dans le monde parmi lesquels près de 500 000 personnes seraient hospitalisées chaque année et 20 à 25 000 décès seraient à déplorer, principalement chez les enfants.

Sans traitement, la létalité de la dengue peut atteindre 20%. Avec une prise en charge adaptée, le taux de mortalité est estimé à 1%.

Chez les voyageurs, c'est la deuxième cause de fièvre diagnostiquée au retour de voyage, après le paludisme (6,18).



Figure 4 : Zone à risque de dengue en 2015 (disponible sur le site [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr) (23))

En France métropolitaine, on dénombre chaque année plusieurs centaines de cas importés notamment d'Asie du Sud Est, d'Amérique latine et des territoires d'Outre-mer (15,19).

Des premiers cas de dengue autochtones ont été diagnostiqués en France métropolitaine en 2010 (19). Puis, confirmant la tendance, entre 2014 et 2019, ce sont 31 cas de dengue autochtones qui ont été enregistrés dans le Sud de la France. Des cas similaires ont été enregistrés en 2010 en Croatie (20) et en 2012 sur l'archipel de Madère (21) faisant craindre la menace d'une épidémie en Europe (22).

## **F- LA DENGUE : DIAGNOSTIC CLINIQUE**

La dengue est le plus souvent une infection bénigne touchant les nourrissons, les enfants et les adultes. Elle est asymptomatique dans 30 à 90 % des cas selon les études.

Dans sa forme symptomatique, selon les critères OMS, on distingue la dengue classique et la dengue grave. Celle-ci touche principalement les enfants et se présente sous deux tableaux cliniques : la dengue sévère (anciennement dengue hémorragique (DHF)), la dengue avec syndrome de choc (DSC) (24).

**La dengue classique (DC)** se présente après une période d'incubation de 4 à 10 jours, sous la forme d'un syndrome grippal qui dure 2 à 7 jours associant 3 phases :

- Une phase d'invasion avec fièvre, arthralgies, myalgies, céphalées, douleurs rétro-orbitaires, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, anorexie, parfois dysgueusie et éruption cutanée maculeuse ou papuleuse, de type exanthème morbilliforme ou scarlatiniforme plus ou moins prurigineux, le plus souvent localisé au tronc.
- Une phase de rémission avec chute de la fièvre
- Une phase d'état avec reprise de la symptomatologie

L'évolution est spontanément favorable, avec parfois une convalescence prolongée due à une asthénie marquée.

Les formes de dengue graves sont de plus en plus fréquemment recensées depuis une vingtaine d'années dans les zones endémiques et les zones subissant des épidémies.

Ces formes cliniques graves touchent plus fréquemment les enfants de moins de

15 ans. Elles apparaissent le plus souvent entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour, au moment d'une défervescence thermique.

On distingue deux tableaux cliniques (24) :

**La dengue sévère (anciennement DHF)** est la principale complication de la dengue mais elle est peu liée à la mortalité (1 à 5%).

Elle se présente comme une coagulopathie diffuse répondant aux 4 critères suivants :

- Fièvre
- Manifestations hémorragiques cutanées ou muqueuses à type de purpura, de pétéchies, de gingivorragies, d'épistaxis ou d'hémorragies digestives ou gynécologiques.
- Thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>.
- Fuite capillaire : hématokrite augmenté d'au moins 20%, épanchements séreux, hypoprotidémie inférieure à 50 g/l, ou hypoalbuminémie inférieure à 25 g/l.

**La dengue avec syndrome de choc (DSC)** survient de façon brutale et imprévisible. Elle est principalement liée à la mortalité (20%).

Le tableau clinique est celui d'un choc hypovolémique, résultant d'une fuite plasmatique massive vers les compartiments extravasculaires responsable d'ascite et/ou d'épanchements pleuraux. Les manifestations hémorragiques ne sont pas obligatoirement présentes. La DSC est un tableau clinique de dengue associé à l'un des trois critères suivants :

- Pouls rapide ou filant
- TA différentielle pincée
- Hypotension ou diminution de la tension artérielle de 30 mmHg

Les signes d'alerte devant faire suspecter une progression vers une forme sévère sont l'âge (>5 ans), des douleurs abdominales, des vomissements persistants, des épanchements séreux, des saignements des muqueuses, une léthargie, une agitation, une hépatomégalie > 2 cm, une diminution rapide de la numération plaquettaire, une élévation de l'hématocrite >50%, un TCA allongé et un taux de fibrinogène bas.

## G- LA DENGUE : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic de certitude est biologique, plusieurs examens de laboratoires sont disponibles (6,24,25) :

- La RT-PCR réalisée jusqu'au 5<sup>ème</sup> - 7<sup>ème</sup> jour permet de confirmer précocement l'infection et détermine le sérotype viral en cause. Elle est onéreuse et réalisée uniquement dans les laboratoires spécialisés.
- La sérologie, réalisée après J7, recherche la présence d'IgM et d'IgG spécifiques par la technique ELISA. La sérologie permet un diagnostic tardif de l'infection, les anticorps IgM ne sont détectés en moyenne qu'à partir du 5<sup>ème</sup> jour après les premiers signes cliniques et persistent 2 à 3 mois. Les IgG apparaissent à partir du 10<sup>ème</sup> jour et persistent au long cours.

Plus récemment, des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) ont été développés afin de faciliter le diagnostic des infections par le virus de la dengue. Ce sont des tests immunochromatographiques (ICT) qui détectent la présence d'antigène NS1 et/ou la présence d'IGM et d'IgG spécifique du virus de la dengue dans le sang capillaire, le plasma ou le sérum des patients.

Le rapport de la HAS 2009 (26), portant sur le diagnostic précoce de dengue par détection de l'antigène NS1 selon la méthode ICT concluait à une très forte spécificité (Spé = 100%) et à une sensibilité variable selon la phase de l'infection (Se phase précoce (J1-J5) = 58,4% à 80% ; Se phase tardive (après J6) = 36,4% à 61,8%). Le TROD doit être réalisé précocement avant le J5 des symptômes.

Un résultat positif avec présence d'un antigène NS1 est compatible avec une infection aiguë de dengue.

Un résultat négatif est à interpréter avec précaution et ne permet pas d'éliminer formellement une infection par le virus de la dengue. On réalise alors une analyse biologique complémentaire soit par RT-PCR ou par sérologie selon le stade d'évolution de la maladie. Il est courant d'observer des TROD faussement négatifs lorsque le patient est vu très précocement à J1 ou J2 des premiers symptômes. D'autre part, l'interprétation des résultats de TROD en cas de dengue secondaire doit s'effectuer avec prudence, la virémie semblant de plus courte durée (25,26).

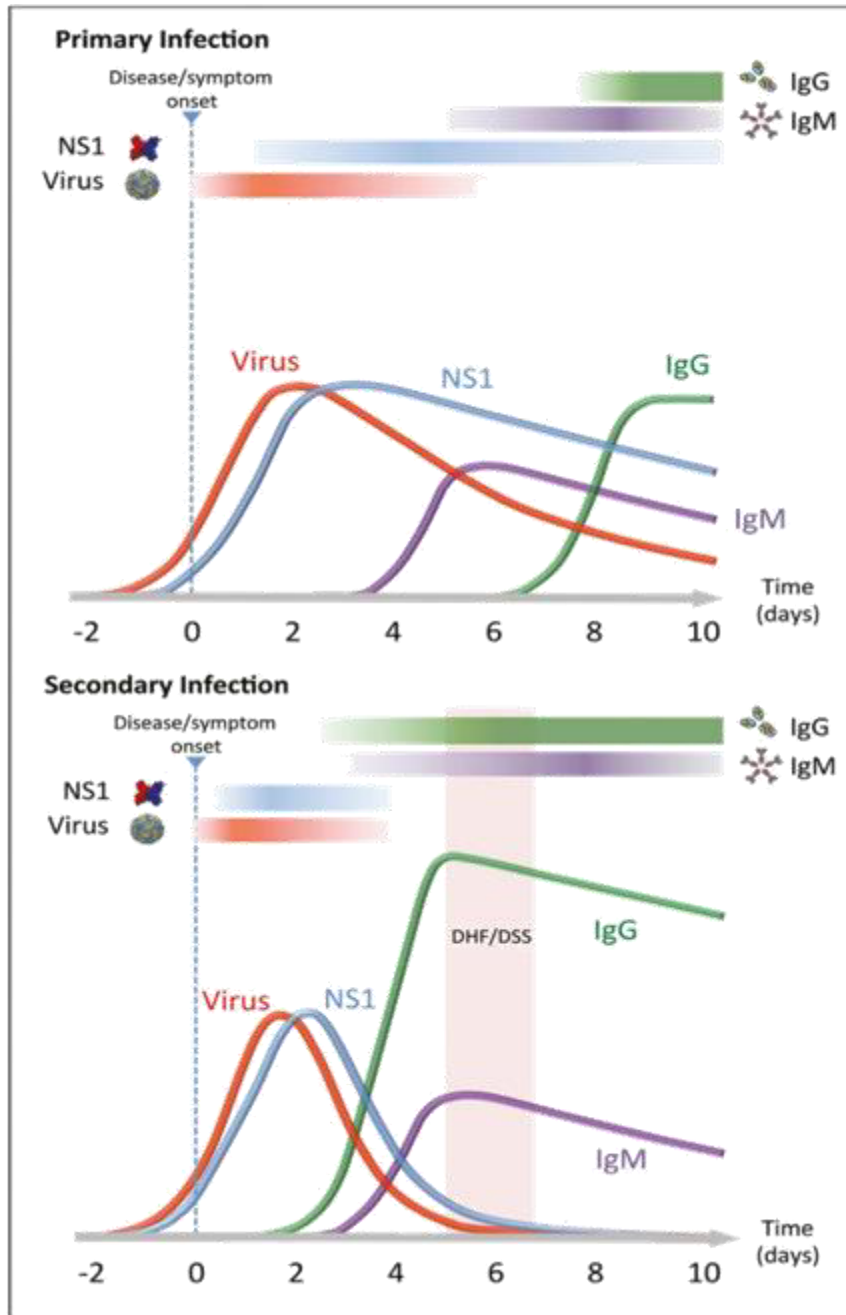


Figure 5: Cinétique des biomarqueurs de la dengue selon D.Muller *et al* (27)

## H- TRAITEMENT DE LA DENGUE

Il n'existe pas de traitement spécifique antiviral de la dengue. Le traitement est axé sur la surveillance et les traitements symptomatiques : repos, réhydratation, antalgie, antipyrétique et contre-indication des AINS.

La dengue non compliquée est prise en charge en ambulatoire avec, dans l'idéal

une surveillance clinique et biologique. La dengue sévère est pour sa part prise en charge dans les services d'hospitalisation traditionnelle, et pour les cas les plus graves dans les services de soins intensifs où les patients bénéficient de mesures particulières appropriées : hydratation intraveineuse, prise en charge des états de choc hypovolémique et des syndromes hémorragiques.

L'autre charnière de la prise en charge de la dengue est le contrôle et la prévention de l'infection par des méthodes de surveillance sanitaire. La déclaration des cas de dengue confirmés a été rendu obligatoire par le décret n°2006-473 du 24 avril 2006. Ce réseau de surveillance permet la mise en place d'actions de lutte antivectorielles multimodales ciblées à l'échelle individuelle, collective et territoriale : méthode chimique, biologique, physique, génétique, action sur l'environnement, campagne d'éducation sanitaire, mobilisation sociale.

## **I- CAS DE L'ILE DE LA REUNION**

La Réunion est un territoire d'outre-mer français situé dans le Sud-Ouest de l'Océan Indien.

C'est une île volcanique de 63 km de long et de 45 km de large, qui compte une forte densité de population, 852 924 habitants selon l'INSEE, dont la répartition démo-graphique se fait principalement le long du littoral.

L'île de la Réunion bénéficie d'un climat subtropical scindé en 2 saisons : l'hiver austral, saison sèche et douce qui s'étend de juin à septembre, et l'été austral, saison chaude et pluvieuse s'étendant de décembre à mars, propice au développement des moustiques du genre *Aedes*. L'*Aedes Albopictus* est le vecteur principal de la dengue sur l'île de la Réunion (28–30).

A la Réunion, la première grande épidémie de dengue documentée biologiquement a eu lieu en 1977-1978. On estime alors que 30% de la population aurait été infectée (31). Seuls quelques cas sporadiques ont été observés par la suite avec de rares foyers de transmissions autochtones très localisés, jusqu'en 2004 où une brève vague de circulation virale a été enregistrée (228 cas), puis on observe un retour en phase inter-épidémique jusqu'en 2018.



La Réunion connaît depuis le début de l'année 2018 une épidémie de dengue sans précédent, conséquence de la persistance de la transmission pendant l'hiver austral 2017 (30,32) et de l'absence d'immunité collective pour le sérotype infectant. Au total depuis le début de l'épidémie, on dénombre : 40 758 cas autochtones confirmés, 4 138 passages aux urgences, 1 399 hospitalisations et 39 décès liés à la dengue (33).

Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de la Réunion est réparti sur 2 sites, Nord et Sud. Le CHU Sud couvre le secteur géographique le plus important de l'île avec près de 380 000 personnes. C'est aussi le secteur le plus impacté par l'épidémie de dengue en cours, les principaux foyers de contaminations étant situés dans la région Sud de l'île (Saint-Louis, le Tampon, Saint-Pierre, Petite-Île, Etang-Salé).

Le service des urgences du CHU Sud Réunion subit, hors périodes épidémiques, une congestion chronique de sa structure à l'image de beaucoup de centres hospitaliers français. En effet l'activité s'accroît d'année en année. Le nombre de consultations augmente ainsi que la charge en soins, dans un service dont l'organisation architecturale n'est plus adaptée au flux des patients. Pour prendre en charge plus de 48 000 patients par an, le service des urgences de Saint-Pierre n'est équipé que de 4 boxes de médecine, 4 boxes de traumatologie, 4 boxes de déchocage, et 964 lits d'hospitalisation.

Après la première vague d'épidémie en 2018 pendant laquelle plus de 26 000 cas évocateurs et 6 752 cas confirmés ont été enregistrés, des travaux de modélisations ont été menés au sein du service des maladies infectieuses de l'Institut Pasteur. Les estimations étaient en faveur d'une épidémie de plus grande ampleur pour l'année 2019 avec une multiplication par 6 des cas par rapport à l'année 2018 et un nombre de passages aux urgences liés à la dengue présumé autour de 4 500, dont la majorité au CHU Sud, avec des pics majorés d'affluence hebdomadaire allant jusqu'à 348 (dont 200 au CHU Sud).

Une telle augmentation du flux de patients au service des urgences du CHU Sud peut conduire à une désorganisation du service et à une dégradation de la qualité de prise en charge.

Une augmentation de la morbi-mortalité peut être observée du fait de l'allongement du temps d'attente des patients, de l'épuisement des équipes médicales et paramédicales pouvant être responsable, entre autres, d'une majoration des erreurs médicales.

Afin de prévenir l'impact de cette augmentation massive d'activité sur le fonctionnement des urgences, un « plan dengue » a été élaboré en collaboration entre les services des urgences, des maladies infectieuses et de la réanimation polyvalente.

Le « plan dengue » consistait en la mise en place de moyens humains et matériels pour améliorer la prise en charge des patients « dengue like », avec notamment au sein du service des urgences un circuit et un protocole de prise en charge spécifique. Cette filière dengue était située dans un espace distinct de la structure classique des urgences avec une équipe médicale et paramédicale dédiée.

Au cours de l'épidémie 2019, plus de 50 000 cas cliniquement évocateurs ont été enregistrés, et 18 206 cas confirmés biologiquement (jusqu'à 500 cas notifiés par semaine) (33,34).

Du premier Janvier au trente Juin 2019, la dengue a été responsable de 1 947 consultations supplémentaires aux urgences du CHU, dont 1 488 sur le site Sud, soit une hausse de 5,7% d'activité. 73% des patients « dengue like » ayant consulté au CHU Sud ont pu être pris en charge via cette filière dédiée. Durant cette période 619 hospitalisations liées à la dengue ont été enregistrées avec des pics à 30 hospitalisations par semaine.

De manière à optimiser la gestion des patients lors de l'épidémie, un diagnostic précoce de dengue est nécessaire. Dans cet objectif, le protocole de prise en charge comprenait la réalisation de test de diagnostic rapide (TROD) pour tous les patients présentant un syndrome « dengue like ».

Les TROD ont apporté une aide précieuse dans l'algorithme décisionnel, permettant chez les patients ayant un tableau clinique fortement évocateur de dengue et un TROD positif une orientation rapide sans nécessité de confirmation biologique systématique. L'utilisation des TROD a par conséquent diminué le nombre de recours aux PCR et sérologies et réduit le délai des résultats, tout en maîtrisant les dépenses de santé.

Lors de l'épidémie 2019, c'est le TROD Duo Combo Sd/Bioline qui a été utilisé. Ce TROD a été commercialisé avec les caractéristiques suivantes : Sensibilité NS1 92,4%, IgM/IgG 94% et Spécificité NS1 98,4%, IgM/IgG 96,4% (35).

Aucune étude n'a évalué pour le moment la validité de ces caractéristiques sur la population réunionnaise. En pratique, il est fréquent d'observer des résultats faussement négatifs. La sensibilité et la spécificité des TROD varieraient en fonction du stade de la maladie et du sérotype infectant, et diminueraient en cas d'infection secondaire. En contexte épidémique, le diagnostic précoce est essentiel pour la gestion et la prise en charge adaptée des patients.

Le sérotype 2 (DEN-2) est le seul sérotype circulant initialement en 2018. Il demeure largement majoritaire en 2019, mais on observe l'apparition d'un foyer ponctuel de sérotype 1 (DEN-1) à Petit-Île, au voisinage d'un cas de dengue DEN-1 de retour de voyage en Asie du Sud Est (25,34).

En 2020, c'est le sérotype 1 qui est prédominant, le sérotype 2 reste cependant ubiquitaire et on observe des foyers de sérotype 3 (25,34).

La co-circulation de ces 3 sérotypes augmente le risque de survenue d'infection secondaire au virus de la dengue, dont les conséquences sont le risque accru de dengues de formes sévères et un allongement de la durée de l'épidémie, avec une population qui demeure non immunisée à certaines souches.

L'objectif principal de cette étude était d'étudier la performance du Test rapide d'orientation diagnostic Duo Combo Sd/Bioline chez les patients adultes des urgences de Saint Pierre au cours de l'épidémie de dengue 2019.

L'objectif secondaire était d'évaluer la sensibilité et la spécificité du TROD en fonction du délai par rapport au début des symptômes.

Enfin cette thèse s'inscrit dans la lignée des travaux effectués dans le cadre de l'étude CARBO sur l'épidémie de dengue en cours sur l'île de la Réunion.

## II BRIEF REPORT

### EARLY DIAGNOSIS OF DENGUE: PERFORMANCE EVALUATION OF SD BIOLINE DENGUE DUO RAPID TEST IN REUNION ISLAND

Word count: 1553

References: 18

Tables: 3

Supplement: 6 appendices

Funding sources: none.

Conflict of interest: none to declare.

**Running title:** Performance of rapid diagnostic test of dengue

**Classification:** Performance, Diagnosis test, Indian Ocean, Dengue

**Keywords:** Dengue, Rapid diagnostic test, early diagnosis, retrospective study, Reunion Island

## A- ABSTRACT

### **Abstract (50 words):**

In a retrospective cohort study of the performance of a dengue rapid diagnostic test, 321 patients were include between January 1 and June 30, 2019. NS1 had low sensibility (48%) and low specificity (58%). IgM had a high sensibility (86%), but a very low specificity (6%).

### **Abstract (200 words):**

**Introduction:** In Reunion island, a dengue outbreak has been occurring since 2018. The health care facilities are facing the problem of managing a massive influx of patients and a growing care burden. The aim of this study was to evaluate the performance of RDT SD Bioline dengue duo on the adults patients consulting at the emergency department during the 2019 epidemic.

**Methods:** This retrospective cohort study included patients over 18 years old, suspects of dengue, who consulted between the January 1 and June 30, 2019 in Saint-Pierre emergency department, and were tested with RT-PCR dengue and RDT.

**Results:** Two thousand twenty-one patients were screened retrospectively during the study period. Three hundred and twenty-one patients matched inclusion criteria. The NS1 component had a sensitivity of 48% and a specificity of 58%. The IgM component was highly sensitive 86% but not specific 6%. There was no improvement of RDT performance to the early-stage (within the first 5 days) compared to the late-stage (beyond the 5th day).

**Conclusion:** The SD BIOLINE Dengue Duo RDT showed low sensitivity and specific-ity. These data suggest it is not effective to rule in or rule out the dengue diagnosis in emergency department during an outbreak.

## **B- INTRODUCTION**

Dengue is the most common mosquito-borne arboviral disease<sup>1</sup>. The massive increase of dengue prevalence (400 million annual cases) combined with the geographical extension of its vector, the mosquito *Aedes*, make Dengue a major public health threat<sup>1-2</sup>. Previously considered like a tropical and subtropical disease, it is now estimated as an epidemic risk in Europe<sup>3</sup>.

Since 2018, a Dengue fever outbreak has been going on on Reunion Island<sup>4</sup>. It has already caused 40 758 confirmed autochthonous cases, 4 138 emergency department visits, 1 399 hospitalizations and 39 deaths<sup>5</sup>. The care burden of the dengue during epidemic often exceeds the capacity of health care facilities. To optimize the patient's management, it is necessary to diagnose infected patients early. However, we know the clinical diagnosis is difficult; dengue occurs as an influenza like illness with various and non-specific symptoms. There are three types of biological diagnosis' confirmation, by virus isolation, by molecular amplification of dengue virus (DENV) RNA with reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) or by immunoassays to detect dengue virus (DENV) non-structural 1 (NS1) antigen and anti DENV IgM and IgG. All of them are late, expensive, and not always available<sup>6-8</sup>. To meet this need of early and accurate diagnosis, rapid diagnosis tests (RDT) have been developed<sup>7,9</sup>. They can provide results within fifteen minutes. They could serve as a sensitive, specific, robust bedside diagnostic tool and do not require any equipment<sup>7</sup>. Although promising it seems that the RDTs are tests whose sensibility and specificity vary depending on the stage of the disease and the serotype; and decrease in case of secondary infection<sup>7,11,12</sup>. The aim of this retrospective cohort study was to define the performance of SD Bionline dengue duo RDT in the population of Reunion island.

## **C- MATERIAL AND METHODS**

### **Study design**

We retrieved from the Saint Pierre university hospital database (using « dengue » as search term,) the patients over 18 years suspects of dengue who visited Saint Pierre emergencies between the January 1 and June 30, 2019. During this period we screened 2021 patients suspected of dengue. All dengue suspect patients with no evidence of bacterial infection had blood sample taking at admission for dengue tests. All had RDT evaluated by a primary care physician and a few number had also a reference test as RT-PCR during the acute phase (from day 0 to day 5), RT-PCR and

serology (from day 5 to day 7), and serology during the convalescent phase (from day 5 to day 10). The serology wasn't double checked three weeks later during the epidemic, that's why we included in this study only cases with both biological diagnostic tests performed RDT and RT-PCR.

#### Laboratory diagnostic tests

The RDT evaluated was the SD Bioline Dengue Duo. It is an immunochromatographic one-step assay to detect simultaneously the NS1 antigen and IgM and IgG DENV antibodies. The presence of coloured lines in both results windows (control and patient) indicate a positive result. A faint line in NS1 or IgM were considered positive, in accordance with the manufacturer's instructions. The results of the IgG were not taken into consideration because in current practice they are not used to validate the diagnosis of acute infection. The current reference laboratory test for dengue diagnosis during epidemic was dengue virus nucleic acid detection using RT-PCR.

#### Ethical approval

This monocentric observational retrospective study was conducted according to the reference methodology MR-004 from the national commission of Informatics and Liberties (CNIL). The collection of non-refusal participation was collected. The data were treated anonymously.

#### Statistical analysis

Categorical variables were summarized using frequencies and percentages. Continuous variables were summarized using means and standard deviations. Comparisons of percentages were performed using Chi2 de Pearson or Fisher as appropriate. The categorical bivariate comparisons were performed using Mann-Whitney test or Student test as appropriate. Multiple comparisons were performed using Kruskal-Wallis test. All hypotheses were tested at alpha risk of 0.05. The data analysis was conducted using the software SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary NC).

## **D- RESULTS**

The patients were considered confirmed dengue cases (n=887) if they had positive RT-PCR or NS1 RDT. We identified probable dengue cases (n=523) with medical history, clinical and biological features compatible with dengue but without performed or positive biological diagnostic test and 611 probable non dengue cases. Cases with lacking biological results were excluded. Finally, we included 321 patients matched with the case definition: RT-PCR and RDT performed on admission to hospital.

The demographic and clinical features as well as biological data of included cases are reported in Table 1. Dengue confirmed patients were younger than non dengue patients (55,2 versus 63,1 years old  $p=0,003$ ). Fever was the main symptom 90.0% ( $n=127$ ). The most common symptoms were: gastrointestinal symptoms 83.0% ( $n=117$ ), asthenia 73.8% ( $n=104$ ), anorexia 67.4% ( $n=95$ ), myalgia 63.8% ( $n=90$ ), headache 53.9% ( $n=76$ ), arthralgia 48.2% ( $n=68$ ), bleeding 43.9% ( $n=27$ ), cutaneous signs 30.5% (43), with statistic difference between the groups ( $p < 0.0001$ ). Biological data were reported. We analysed haematological and coagulation data. Haemoglobin, white blood cells, neutrophils, lymphocytes, platelets, and RP were significantly different between the groups confirmed dengue versus (vs) probable dengue vs non dengue.

Table 1: Characteristics of included population

Characteristics	Confirmed Dengue (n=141)	Probable Dengue (n=83)	Non Dengue (n=97)	$p$
<b>Demographic</b>				
Age	55.2 ± 19.2	51.2 ± 20.4	63.1 ± 20.3	0.003 $_{\text{E}}$
Male	75 (53.2%)	34 (41.0%)	52 (53.6%)	0.15 $_{\text{#}}$
<b>Clinical</b>				
Fever	90.0% (127)	85.5% (71)	42.3% (41)	<0.0001 $_{\text{#}}$
Headache	53.9% (76)	53.0% (44)	21.6% (21)	<0.0001 $_{\text{#}}$
Retro orbital pain	22.7% (32)	20.5% (17)	6.2% (6)	0.002 $_{\text{#}}$
Anorexia	67.4% (95)	69.9% (58)	19.6% (19)	<0.0001 $_{\text{#}}$
Myalgia	63.8% (90)	63.8% (53)	18.6% (18)	<0.0001 $_{\text{#}}$
Arthralgia	48.2% (68)	44.6% (37)	14.4% (14)	<0.0001 $_{\text{#}}$
Asthenia	73.8% (104)	81.9% (68)	48.5% (47)	<0.0001 $_{\text{#}}$
Bleeding	43.9% (27)	14.5% (12)	2.1% (2)	<0.0005 $_{\text{#}}$
Cutaneous signs $^{\dagger}$	30.5% (43)	21.7% (18)	5.2% (5)	<0.0001 $_{\text{#}}$
Gastrointestinal symptoms $^{\ddagger}$	83.0% (117)	90.4% (75)	32.0% (31)	<0.0001 $_{\text{#}}$
No cough	90.1% (127)	92.8% (77)	93.8% (91)	0.55 $_{\text{#}}$
<b>Biology</b>				
Hemoglobin (g/dL)	13.9 ± 2.3 (122)	14.0 ± 1.5 (68)	13.2 ± 2.2 (71)	0.04 $_{\text{E}}$
Hematocrit (%)	40.5,6 ± 5.8 (122)	40.9 ± 3.9 (68)	38.9 ± 5.4 (71)	0.07 $_{\text{E}}$
White bloods cells (G/L)	4.9 ± 3.3 (122)	6.4 ± 4.8 (68)	7.6 ± 3.1 (71)	<0.0001 $_{\text{E}}$
Neutrophils (G/L)	3.4 ± 2.8 (118)	4.4 ± 4.3 (67)	5.4 ± 2.9 (68)	<0.0001 $_{\text{E}}$
Lymphocytes (G/L)	0.8 ± 0.6 (118)	1.2 ± 0.8 (67)	1.4 ± 0.9 (68)	<0.0001 $_{\text{E}}$
Platelets (G/L)	138 ± 86.2 (121)	175.7 ± 78.4 (68)	199.3 ± 96.3 (71)	<0.0001 $_{\text{E}}$
RP (%)	89.7 ± 17.0 (114)	96.5 ± 18.7 (67)	88.1 ± 20.1 (68)	0.01 $_{\text{E}}$

\* Bleeding: gingivorragia, menometrorragia, h moptysis, epistaxis, digestive bleeding, purpura

$^{\dagger}$  Cutaneous signs: conjunctivitis, dysgueusia, oral damage, erythema located or diffuse, itching

$^{\ddagger}$  Gastrointestinal symptoms: nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain  $_{\text{E}}$  Kruskal-Wallis test

$_{\text{#}}$  Chi 2 test



The RDT had a mixed sensitivity and a low specificity for the dengue diagnostic in our study (Table 2) The NS1 RDT had a low sensitivity of 48% (IC 95%: 36-60), a low specificity of 58% (IC95%: 50-67) and a test accuracy of 55%. The IgM RDT had a high sensitivity of 86% (IC95%: 79-94) but a very low specificity 6% (IC95%: 3-9) and a test accuracy of 29%. Then to evaluate the combined performance according to the WHO recommendations, we selected a subpopulation (n=169) with only patients with all following criteria informed: results of NS1 and IgM and PCR. The overall sensitivity (NS1 or IgM component) was very high 97% (IC95%: 92-100) but the overall specificity was poor 6% (IC95%: 2-11), and test accuracy of 39%. The best specificity 74% (IC95%: 66-82) and best test accuracy 59% were found for the variable « NS1 and IgM » but the sensibility was low 31% (IC95%: 20-43).

Table 2 : Performance of RDT

	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT NS1 POSITIVE	31	54
RDT NS1 NEGATIVE	34	75

Sensitivity: 48% (IC95%: 36-60%)  
 Specificity: 58% (IC95%: 50-67%)  
 PLR:1.14; NLR: 0.90

	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGM POSITIVE	70	193
RDT IGM NEGATIVE	11	12

Sensitivity: 86% (IC95%: 75-94%)  
 Specificity: 6% (IC95%: 3-9%)  
 PLR :0.92 NLR :2.32

	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT NS1 or IGM POSITIVE	59	101
RDT NS1 and IGM NEGATIVE	2	7

Sensitivity: 97% (IC95%: 92-100%)  
 Specificity: 6% (IC95%: 2-11%)  
 PLR :1.03; NLR :0.51

	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT NS1 or IGM POSITIVE	19	28
RDT NS1 and IGM NEGATIVE	42	80

Sensitivity: 31% (IC95%: 20-43%)  
 Specificity: 74% (IC95%: 66-82%)  
 PLR :1.20; NLR :0.93

In a second time, the performance of RDT devices was analysed according to duration from illness onset (DIO) at admission of emergencies. This evaluation was conducted in a subpopulation with criteria DIO informed. More than 80% of patients visited emergencies in the first five days of symptoms. The sensibility and specificity of the RDT for the NS1 component and for the IgM component were not improved in patients enrolled on the first five days of illness (Table3). We did not observed a gradual increase of sensitivity of IgM antibodies detection by RDT and it is as low in the convalescent phase as in the acute phase. The detailed results are presented in the appendix.

Table 3: Performance of RDT < 5 days vs > 5 days of symptoms

	≤ 5 days	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT NS1 POSITIVE	23	44
RDT NS1 NEGATIVE	23	44

Sensitivity: 40% (IC95%: 15-65%)  
 Specificity: 58% (IC95%: 30-86%)

	≤5 days	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGM POSITIVE	53	130
RDT IGM NEGATIVE	8	7

Sensitivity: 87% (IC95%:78-95%)  
 Specificity: 5% (IC95%: 1-9%)

	>5 days	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT NS1 POSITIVE	6	5
RDT NS1 NEGATIVE	9	7

Sensitivity: 50% (IC95%: 36-64%)  
 Specificity: 50% (IC95%: 40-60%)

	>5 days	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGM POSITIVE	14	26
RDT IGM NEGATIVE	3	3

Sensitivity: 82% (IC95%: 64-100%)  
 Specificity: 10% (IC95%: 0-21%)

## E- DISCUSSION

In this study, the comparative performance of the NS1 and IgM components were statistically analysed relatively to RT-PCR and DIO. The combined antigen and antibody RDT presented higher sensitivity than separately used. There was no improvement of sensitivity or sensibility of NS1 and IgM RDT according to the DIO. When IgM was used the specificity was exceptionally low.

Most previous study about the SD Bioline Dengue Duo found better sensitivities, either for NS1 component ranging between 39-88% or for IgM component 14-98% or for combined component 31-91%. They also found better specificities either for NS1 component ranging between 78-98%, for RDT IgM 80-96%, or for combined component 73-94%<sup>9,10-15</sup>. Most of these studies were conducted on hospitalized patients. They usually have more severe disease presentation and consequently more inflammation and a greater immune response<sup>14</sup>. In this study, confirmed cases had a wide spectrum of symptoms going from asymptomatic to severe dengue, but mostly were having mild disease.

It seems like the choice of reference diagnostic test used in performance RDT studies influence the results<sup>14,16</sup>. In the previous study of Kikuti *and al* 2019, the overall sensitivity for the NS1 RDT was 38,6%, but when the NS1 ELISA was the only reference diagnostic test used the RDT achieved a high sensitivity (90,4%). The majority of studies use ELISA tests as reference diagnostic test or combined strategy with ELISA and RT-PCR<sup>10-13</sup>.

The persistence of residual NS1 in blood patients in the convalescent phase while DENV RNA quickly declines in acute phase could have for consequence the decrease of RT PCR sensitivity and the low specificity of NS1 RDT<sup>1</sup>.

IgM appears with a delay, later in primary infections (>6 days) than in secondary infections (day 4). IgM has a longer duration for primary infection (until three months) than for secondary infection (<10 days). Moreover, there are crossover reactions with other infectious diseases<sup>10,14</sup>. It could explain the high sensitivity and the low specificity of IgM RDT.

The DENV infecting serotype in our study was not determined but in 2019 the mainly serotype was DENV-2. Recent studies from Asia and Venezuela have found that the sensitivity of NS1 RDT would be lower for DENV-2 infections<sup>17,18</sup>.

This study may suffer from selection bias because of the hospital's recruitment and the large number of uninformed data in the medical report.

In conclusion, in this study the low sensitivity of SD Bioline RDT does not allow to rule out a dengue diagnosis. Furthermore, confirmatory diagnosis could not be achieved given the low specificity. The dengue endemation on the Island will make the interpretation of results of RDT even more difficult and emphasize the importance of clinical diagnosis.

## **F- ACKNOWLEDGMENTS**

All authors thank the Saint-Pierre emergency department, the medical informatic department (DIM) of Reunion Island hospital and all collaborators of the CARBO study.

## **G- REFERENCES**

1. Wilder-Smith A, Ooi E-E, Horstick O, et al. Dengue. *The Lancet*. 2019;393(10169):350-63.
2. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, et al. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1423-1432.
3. Massad E, Amaku M, Coutinho FAB, et al. Estimating the probability of dengue virus introduction and secondary autochthonous cases in Europe. *Sci Rep*. 2018;8(1):4629.
4. Vincent M, Larrieu S, Vilain P, et al. From the threat to the large outbreak: dengue on Reunion Island, 2015 to 2018. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm*. 2019;24(47).
5. Surveillance de la dengue à la Réunion. Point au 30 juin 2019. *Santé publique france*. 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2019/surveillance-de-la-dengue-a-la-reunion.-point-au-30-juin-2019>
6. Premaratna R, Pathmeswaran A, Amarasekara NDDM, et al. A clinical guide for early detection of dengue fever and timing of investigations to detect patients likely to develop complications. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103(2):127-131.
7. Kyaw AK, Ngwe Tun MM, Naing ST, et al. Evaluation of commercially available three dengue rapid diagnostic test kits for diagnosis of acute dengue virus infection at the point-of-care setting in Myanmar. *J Virol Methods*. 2019;273:113724.
8. Chaterji S, Allen JC, Chow A, et al. Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO dengue classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(2):224-228.
9. Simonnet C, Okandze A, Matheus S, et al. Prospective evaluation of the SD BIOLINE Dengue Duo rapid test during a dengue virus epidemic. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2017;36(12):2441-2447.
10. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, et al. Evaluation of commercially available

diagnostic tests for the detection of dengue virus NS1 antigen and anti-dengue virus IgM antibody. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(10):e3171.

11. Sánchez-Vargas LA, Sánchez-Marce EE, Vivanco-Cid H. Evaluation of the SD BIOLINE Dengue Duo rapid test in the course of acute and convalescent dengue infections in a Mexican endemic region. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(4):368-372.
12. Carter MJ, Emary KR, Moore CE, et al. Rapid diagnostic tests for dengue virus infection in febrile Cambodian children: diagnostic accuracy and incorporation into diagnostic algorithms. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(2):e0003424.
13. Osorio L, Ramirez M, Bonelo A, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection. *Virology.* 2010;7:361.
14. Kikuti M, Cruz JS, Rodrigues MS, et al. Accuracy of the SD BIOLINE Dengue Duo for rapid point-of-care diagnosis of dengue. *PloS One.* 2019;14(3):e0213301.
15. Piedrahita LD, Agudelo IY, Trujillo AI, et al. Evaluation of Commercially Available Assays for Diagnosis of Acute Dengue in Schoolchildren During an Epidemic Period in Medellín, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(2):315-321.
16. Pok K-Y, Lai Y-L, Sng J, et al. Evaluation of Nonstructural 1 Antigen Assays for the Diagnosis and Surveillance of Dengue in Singapore. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2010;10(10):1009-1016.
17. Guzman MG, Jaenisch T, Gaczkowski R, et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(8).
18. Ramirez AH, Moros Z, Comach G, et al. Evaluation of dengue NS1 antigen detection tests with acute sera from patients infected with dengue virus in Venezuela. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;65(3):247-253.

## **H- SUPPLEMENT CONTENT**

**Appendix 1:** Performance of NS1 and IgM RDT depending on the duration from illness onset

**Appendix 2:** Performance of IgG RDT global and depending on the duration from illness onset

**Appendix 3:** Performance of combinaison of IgM and IgG RDT

**Appendix 4:** Characteristics of global suspect dengue population

**Appendix 5:** Statistical comparison between confirmed dengue versus probable dengue

**Appendix 6:** Statistical comparison between confirmed + probable dengue versus no dengue

Appendix 1: Performance of NS1 and IgM RDT depending on the duration from illness onset

	Day 0	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT NS1 POSITIVE	7	12
RDT NS1 NEGATIVE	5	9

Sensitivity: 58% (IC95%: 30-86%)  
 Specificity: 43% (IC95%: 22-64%)

	Day 0	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGM POSITIVE	16	37
RDT IGM NEGATIVE	0	1

Sensitivity: 100% (IC95%: 100-100%)  
 Specificity: 3% (IC95%: 0-8%)

	Day 1	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT NS1 POSITIVE	5	9
RDT NS1 NEGATIVE	1	7

Sensitivity: 83% (IC95%: 54-100%)  
 Specificity: 44% (IC95%: 19-68%)

	Day 1	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGM POSITIVE	9	20
RDT IGM NEGATIVE	2	2

Sensitivity: 82% (IC95%: 59-100%)  
 Specificity: 9% (IC95%: 0-21%)

	Day 2	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT NS1 POSITIVE	4	7
RDT NS1 NEGATIVE	5	12

Sensitivity: 44% (IC95%: 12-77%)  
 Specificity: 63% (IC95%: 41-85%)

	Day 2	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGM POSITIVE	6	25
RDT IGM NEGATIVE	5	0

Sensitivity: 55% (IC95%: 25-84%)  
 Specificity: 0% (IC95%: 0-0%)

	Day 3	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT NS1 POSITIVE	3	7
RDT NS1 NEGATIVE	6	5

Sensitivity: 33% (IC95%: 3-64%)  
 Specificity: 42% (IC95%: 14-70%)

	Day 3	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGM POSITIVE	9	13
RDT IGM NEGATIVE	0	2

Sensitivity: 100% (IC95%: 100-100%)  
 Specificity: 13% (IC95%: 0-31%)

	Day 4	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT NS1 POSITIVE	4	3
RDT NS1 NEGATIVE	3	8

Sensitivity: 57% (IC95%: 20-94%)  
 Specificity: 73% (IC95%: 46-99%)

	Day 4	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGM POSITIVE	9	19
RDT IGM NEGATIVE	1	1

Sensitivity: 90% (IC95%: 71-100%)  
 Specificity: 5% (IC95%: 0-15%)

	Day 5	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT NS1 POSITIVE	0	6
RDT NS1 NEGATIVE	3	3

Sensitivity: 0% (IC95%: 0-0%)  
 Specificity: 33% (IC95%: 3-64%)

	Day 5	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGM POSITIVE	4	16
RDT IGM NEGATIVE	0	1

Sensitivity: 100% (IC95%: 100-100%)  
 Specificity: 6% (IC95%: 0-17%)



	Day >5	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT NS1 POSITIVE	6	5
RDT NS1 NEGATIVE	9	7

Sensitivity: 40% (IC95%: 15-65%)  
 Specificity: 58% (IC95%: 30-86%)

	Day >5	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGM POSITIVE	14	26
RDT IGM NEGATIVE	3	3

Sensitivity: 82% (IC95%: 64-100%)  
 Specificity: 10% (IC95%: 0-21%)

Appendix 2: Performance of IgG RDT global and depending on the duration from illness onset

	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGG POSITIVE	20	67
RDT IGG NEGATIVE	44	65

Sensitivity: 31% (IC95%: 20-43%)  
Specificity: 49% (IC95%: 41-58%)

	≤ 5 days	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGG POSITIVE	16	45
RDT IGG NEGATIVE	31	40

Sensitivity: 34% (IC95%: 20-48%)  
Specificity: 47% (IC95%: 36-58%)

	Day >5	
	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGG POSITIVE	4	10
RDT IGG NEGATIVE	10	6

Sensitivity: 29% (IC95%: 5-52%)  
Specificity: 38% (IC95%: 14-61%)

Appendix 3: Performance of IgM and IgG RDT

	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGM or IGG POSITIVE	52	117
RDT IGM and IGG NEGATIVE	9	6

Sensitivity: 85% (IC95%: 76-94%)  
 Specificity: 5% (IC95%: 1-5%)

	RT-PCR POSITIVE	RT-PCR NEGATIVE
RDT IGM and IGG POSITIVE	16	52
RDT IGM or IGG NEGATIVE	45	71

Sensitivity: 26% (IC95%: 15-37%)  
 Specificity: 58% (IC95%: 49-68%)

Appendix 4: Characteristics of global suspect dengue population

Characteristics	Confirmed Dengue (n=887)	Probable Dengue (n=523)	Non Dengue (n=611)	<i>p</i>
<b>Demographic</b>				
Age	52.9 ± 20,3	51.4 ± 19,5	55.1 ± 21,0	0.007 <sub>£</sub>
Male	43.1% (382)	42.6% (223)	49.6% (303)	0.02 <sub>#</sub>
<b>Clinical</b>				
Fever	81.3% (721)	86.6% (453)	29.8% (182)	<0.0001 <sub>#</sub>
Headache	49.0% (435)	57.0% (298)	18.2% (111)	<0.0001 <sub>#</sub>
Retro orbital pain	17.9% (159)	16.4% (86)	6.4% (39)	<0.0001 <sub>#</sub>
Anorexia	46.8% (415)	54.1% (283)	15.5% (95)	<0.0001 <sub>#</sub>
Myalgia	54.7% (485)	65.0% (340)	18.8% (115)	<0.0001 <sub>#</sub>
Arthralgia	41.9% (372)	45.9% (240)	11.6% (71)	<0.0001 <sub>#</sub>
Asthenia	66.6% (591)	72.8% (381)	31.8% (194)	<0.0001 <sub>#</sub>
Bleeding <sup>*</sup>	15.2% (135)	19.9% (104)	1.3% (8)	<0.0001 <sub>#</sub>
Cutaneous signs <sup>†</sup>	26.0% (231)	25.4% (133)	5.4% (33)	<0.0001 <sub>#</sub>
Gastrointestinal symptoms <sup>‡</sup>	67.0% (594)	82.8% (433)	23.1% (141)	<0.0001 <sub>#</sub>
No cough	93.7% (831)	93.5% (489)	95.4% (583)	0.28 <sub>#</sub>
<b>Biology</b>				
Hemoglobin (g/dL)	13.5 ± 2.1 (737)	14.0 ± 1.9 (433)	13.4 ± 2.0 (336)	<0.0001 <sub>£</sub>
Hematocrit (%)	39.6 ± 5.3 (737)	40.7 ± 4.8 (433)	39.6 ± 5.2 (336)	0.001 <sub>£</sub>
White bloods cells (G/L)	5.0 ± 3.3 (737)	5.7 ± 4.0 (433)	7.7 ± 3.8 (336)	<0.0001 <sub>£</sub>
Neutrophils (G/L)	3.5 ± 2.6 (723)	3.8 ± 3.7 (423)	5.3 ± 3.5 (330)	<0.0001 <sub>£</sub>
Lymphocytes (G/L)	0.9 ± 1.3 (723)	1.1 ± 0.7 (423)	1.4 ± 0.9 (330)	<0.0001 <sub>£</sub>
Platelets (G/L)	154.6 ± 77.5 (734)	158.7 ± 98.6 (431)	188.9 ± 95.0 (335)	<0.0001 <sub>£</sub>
RP (%)	91.7 ± 16.9 (667)	95.0 ± 18/8 (401)	91.1 ± 21.8 (304)	0.0003 <sub>§</sub>

\* Bleeding: gingivorrhagia, menometrorrhagia, hemoptysis, epistaxis, digestive bleeding, purpura

† Cutaneous signs: conjunctivitis, dysgueusia, oral damage, erythema located or diffuse, itching

‡ Gastrointestinal symptoms: nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain

£ Kruskal-Wallis test

# Chi 2 test

Appendix 5: Statistical comparison between confirmed versus probable dengue

Characteristics	Confirmed dengue (n=887)	Probable dengue (n=523)	p
<b>Demographic</b>			
Age	52.9 ± 20.3	51.4 ± 19.5	0.18 <sup>§</sup>
Male	43.1% (382)	42.6% (223)	0.88 <sup>#</sup>
<b>Clinical</b>			
Fever	81.3% (721)	86.6% (453)	0.01 <sup>#</sup>
Headache	49.0% (435)	57.0% (298)	0.004 <sup>#</sup>
Retro orbital pain	17.9% (159)	16.4% (86)	0.48 <sup>#</sup>
Anorexia	46.8% (415)	54.1% (283)	0.008 <sup>#</sup>
Myalgia	54.7% (485)	65.0% (340)	0.0001 <sup>#</sup>
Arthralgia	41.9% (372)	45.9% (240)	0.15 <sup>#</sup>
Asthénia	66.6% (591)	72.8% (381)	0.01 <sup>#</sup>
Bleeding*	15.2% (135)	19.9% (104)	0.02 <sup>#</sup>
Cutaneous signs†	26.0% (231)	25.4% (133)	0.80 <sup>#</sup>
Gastrointestinal symptoms ‡	67.0% (594)	82.8% (433)	<0.0001 <sup>#</sup>
No cough	93.7% (831)	93.5% (489)	0.89 <sup>#</sup>
<b>Biology</b>			
Hemoglobin (g/dL)	13.5 ± 2.1 (737)	14.0 ± 1.9 (433)	<0.0001 <sup>§</sup>
Hematocrit (%)	39.6 ± 5.3 (737)	40.7 ± 4.8 (433)	0.0007 <sup>§</sup>
White Blood Cells (G/L)	5.0 ± 3.3 (737)	5.7 ± 4.0 (433)	0.18 <sup>§</sup>
Neutrophils (G/L)	3.5 ± 2.6 (723)	3.8 ± 3.7 (423)	0.15 <sup>§</sup>
Lymphocytes (G/L)	0.9 ± 1.3 (723)	1.1 ± 0.7 (423)	<0.0001 <sup>§</sup>
Platelets (G/L)	154.6 ± 77.5 (734)	158.7 ± 98.6 (431)	0.90 <sup>§</sup>
RP (%)	91.7 ± 16.9 (667)	95.0 ± 18.8 (401)	<0.0001 <sup>§</sup>

\* Bleeding: gingivorrhagia, menometrorrhagia, hemoptysis, epistaxis, digestive bleeding, purpura

† Cutaneous signs: conjunctivitis, dysgueusia, oral damage, erythema located or diffuse, itching

‡ Gastrointestinal symptoms: nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain

§ Student test

# Chi 2 test

Appendix 6: Statistical comparison between confirmed + probable dengue versus non dengue

Characteristics	Confirmed + probable dengue (n=1410)	Non Dengue (n= 611)	p
<b>Demographic</b>			
Age	52.3 ± 20.0	55.1 ± 21.0	0.005 <sup>§</sup>
Male	42.9% (605)	49.6% (303)	0.006 <sup>#</sup>
<b>Clinical</b>			
Fever	83.3% (1174)	29.8% (182)	<0.0001 <sup>#</sup>
Headhache	52.0% (733)	18.2% (111)	<0.0001 <sup>#</sup>
Retro orbital pain	17.4% (245)	6.4% (39)	<0.0001 <sup>#</sup>
Anorexia	49.5% (698)	15.5% (95)	<0.0001 <sup>#</sup>
Myalgia	58.5% (825)	18.8% (115)	<0.0001 <sup>#</sup>
Arthralgia	43.4% (612)	11.6% (71)	<0.0001 <sup>#</sup>
Asthenia	68.9% (972)	31.8% (194)	<0.0001 <sup>#</sup>
Bleeding*	17.0% (239)	1.3% (8)	<0.0001 <sup>#</sup>
Cutaneous signs†	25.8% (364)	5.4% (33)	<0.0001 <sup>#</sup>
Gastrointestinal symptoms‡	72.8% (1027)	23.1% (141)	<0.0001 <sup>#</sup>
No cough	93.6% (1320)	95.4% (583)	0.11 <sup>#</sup>
<b>Biology</b>			
Hemoglobin (g/dL)	13.7 ± 2.0 (1170)	13.4 ± 2.0 (336)	0.10 <sup>§</sup>
Hematocrit (%)	40.0 ± 5.1 (1170)	39.6 ± 5.2 (336)	0.17 <sup>§</sup>
White blood cells (G/L)	5.3 ± 3.6 (1170)	7.7 ± 3.8 (336)	<0.0001 <sup>§</sup>
Neutrophils (G/L)	3.6 ± 3.0 (1146)	5.3 ± 3.5 (330)	<0.0001 <sup>§</sup>
Lymphocytes (G/L)	1.0 ± 1.2 (1146)	1.4 ± 0.9 (330)	<0.0001 <sup>§</sup>
Platelets (G/L)	156.1 ± 85.9 (1165)	188.9 ± 95.0 (335)	<0.0001 <sup>§</sup>
RP (%)	93.0 ± 17.7 (1068)	91.1 ± 21.8 (304)	0.82 <sup>§</sup>

\* Bleeding: gingivorragia, menometrorragia, hemoptysis, epistaxis, digestive bleeding, purpura

† Cutaneous signs: conjunctivitis, dysgueusia, oral damage, erythema located or diffuse, itching

‡ Gastrointestinal symptoms: nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain

§ Student test

# Chi 2 test

### III- DISCUSSION GÉNÉRALE

#### A- SYNTHÈSE DES RESULTATS

Cette étude décrit la performance du TROD SD Biorad dengue duo chez les patients suspects de dengue consultant aux urgences du CHU Sud Réunion durant l'épidémie de dengue 2019.

Deux mille vingt et un patients ont été identifiés, au total trois cent vingt et un ont été inclus (annexe 2).

Tout d'abord, la performance des composants NS1 et IgM du TROD, sur des prélèvements sanguins frais prélevés à l'admission aux urgences, a été statistiquement analysée et comparée aux résultats de la RT-PCR. Dans un second temps, la performance du test a été étudiée en fonction du délai par rapport au début des symptômes (Jour 0,1,2,3,4,5 et >5).

Le TROD présentait un faible niveau de sensibilité pour le marqueur NS1 : 48% (IC 95% : 36-60), une bonne sensibilité pour le marqueur IgM 86% (IC 95% : 79-94) et une excellente sensibilité pour le marqueur combiné NS1 et/ou IgM 97% (IC 95% : 92-100). Il n'y avait pas d'amélioration de la sensibilité du TROD en phase aiguë par rapport à la phase de convalescence et ce quel que soit le marqueur étudié. La contrepartie de l'excellente sensibilité du marqueur combiné « NS1 ou IgM » est sa médiocre spécificité estimée à 6% (IC 95% : 2-11). Ce faible taux de spécificité est la conséquence d'une spécificité suboptimale des deux marqueurs NS1 58% (IC95% : 50-67) et IgM 6% (IC 95% : 3-9), et ce quelle que soit la phase de la maladie étudiée. Le plus haut taux de spécificité de 74% (IC95% 66-82) a été observé pour le marqueur combiné « NS1 et IgM » indépendamment du délai depuis le début des symptômes.

Les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) n'ont pas pu être calculées. Ces valeurs sont liées à la prévalence de la maladie, or la prévalence de la maladie dans l'échantillon des 321 patients inclus n'est pas représentatif de la prévalence de la maladie dans la population réunionnaise.

En pratique, les valeurs du rapport de vraisemblance positif (RVP) et du rapport de vraisemblance négatif (RVN) sont utilisées pour juger de l'utilité des dispositifs médicaux dans les milieux de soins de santé. Ils ne sont pas liés à la prévalence de la maladie étudiée. Dans cette étude, les valeurs de RVP et RVN du composant NS1 étaient à 1,14 et 0,90 respectivement, et pour le marqueur IgM à 0,92 et 2,32

respectivement. Ces valeurs ne permettent pas de conclure que ce dispositif apporte une aide dans la prise de décision diagnostic.

## **B- CONFRONTATION AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE**

### **a) Performance du TROD SD Bioline dans la littérature**

Le TROD était commercialisé avec une sensibilité et une spécificité pour la composante NS1 de 92,8% et 98,4% respectivement, et une sensibilité et une spécificité de 99,4% et 93,0% pour la composante IgM/IgG (35).

Les précédentes études évaluant la performance du SD Bioline Dengue Duo en pratique courante ont montré une moins bonne performance du test que ce qui avait été annoncé lors de sa mise sur le marché. Ces précédentes études mettent en évidence un vaste spectre de résultats, que ce soit pour la composante NS1 avec des sensibilités entre 39% et 88% et des spécificités entre 78 et 98%. Concernant la composante IgM, les différentes études rapportent des sensibilités entre 14 et 98% et des spécificités entre 80-96%. La composante combiné IgM et/ou NS1 montre une meilleure sensibilité, entre 73 et 94%, mais une moins bonne spécificité, entre 31 et 91% (36–42).

### **b) Facteurs influençant la sensibilité des composants NS1 et IgM**

La plupart de ces précédentes études ont été réalisées dans une population de patients hospitalisés. Ces patients ont généralement des présentations plus sévères de la maladie (37,43–45). Une présentation clinique plus sévère est souvent associée à plus d'inflammation et à une réponse immunitaire plus élevée, ce qui peut expliquer une meilleure sensibilité des marqueurs.

Dans notre étude, les cas inclus étaient des patients consultant aux urgences avec une présentation de symptômes allant d'un tableau paucisymptomatique à celui d'une dengue sévère. La majorité des patients étaient ambulatoires avec une présentation bénigne de la maladie. On peut donc penser que ces patients ont des réponses immunitaires moins importantes, pouvant expliquer une moindre sensibilité des marqueurs du TROD.

Nous n'avons pas déterminé sérologiquement le caractère primaire ou secondaire



des infections par le virus de la dengue.

Depuis de nombreuses années, la Réunion était en phase inter-épidémique avec seulement quelques cas sporadiques enregistrés jusqu'en 2018 où une épidémie de dengue survient, touchant principalement l'ouest de l'île. Il est donc probable qu'il y ait une nette prédominance d'infections primaires parmi les cas inclus dans notre étude. Cependant il persiste une incertitude sur le statut immunologique de la population réunionnaise notamment en raison de l'épidémie de 1977-1978.

L'influence du caractère primaire ou secondaire des infections sur la performance des TROD demeure controversée. L'hypothèse la plus largement répandue est celle selon laquelle les tests diagnostics seraient plus sensibles dans les dengues primaires que dans les dengues secondaires (45). Cependant certaines études ont montré qu'il n'y avait pas de différence de performance des tests entre les dengues primaires ou secondaires (40,46). D'autres enfin ont montré une sensibilité haute chez les patients ayant des dengues secondaires (42,47). Les études qui ont montré une plus haute sensibilité parmi les dengues primaires avancent l'hypothèse selon laquelle les anticorps anti-dengue acquis au cours d'une dengue primaire et présents dans le sang à long terme, formeraient au cours d'une dengue secondaire, un complexe immun avec les antigènes viraux, réduisant la sensibilité des différents marqueurs (38,48). D'autre part, le taux d'IgM en cas d'infection secondaire serait faible, ce qui pourrait réduire la sensibilité du composant IgM des TROD (38). Par conséquent, dans les zones endémiques où plusieurs sérotypes de dengue circulent, la détection de l'antigène NS1 ou IgM par TROD pourrait ne pas être adéquate pour une confirmation diagnostique en pratique courante.

Le sérotype infectant n'a pas été étudié chez les patients de notre étude. Sur l'île de la Réunion en 2019, le sérotype DEN-2 était largement prédominant avec une minorité de sérotype DEN-1 circulant dans le sud de l'île (25,34). Selon certaines études, la sensibilité du TROD serait influencée par le sérotype infectant. Des études menées au Venezuela en 2009 (49) et en Asie (50) ont montré une plus faible sensibilité des TROD dans les infections par le sérotype DEN-2 et le DENV-4.

Les recommandations sur l'utilisation du TROD préconisent de l'utiliser au cours de la phase aiguë de la maladie, soit dans les cinq premiers jours (26). Dans notre étude, 80% des patients ont consulté en phase aiguë, soit dans les cinq premiers jours du début des symptômes et nous n'avons pas observé d'amélioration de sensibilité ou de

spécificité entre la phase aiguë et la phase de convalescence. Dans la plupart des études, les TROD sont plus sensibles pour le marqueur NS1 en phase aiguë et plus sensible pour le marqueur IgM en phase de convalescence. Ces données restent cependant controversées : certaines études trouvent une sensibilité plus importante chez les patients ayant des dengues secondaires. Les IgM apparaissent après le quatrième jour de symptômes et persistent plusieurs mois après une dengue primaire dans le sang des patients et moins de 10 jours en cas d'infection secondaire (9,45). Dans les pays où la dengue est endémique, le composant IgM d'un TROD ne peut donc pas être utilisé seul, que ce soit durant la phase aiguë ou tardive de la maladie, car l'IgM peut s'avérer être seulement une cicatrice immunologique d'une infection récente mais non aiguë. La sérologie IgM ne peut confirmer un diagnostic qu'en mettant en évidence une séroconversion entre 2 tests appariés (44).

#### c) Facteurs influençant la spécificité des composants NS1 et IgM

La spécificité du TROD est influencée par le choix du test de référence. Dans cette étude, nous avons choisi la RT-PCR comme test de référence pour la confirmation ou l'infirmité du diagnostic d'infection par le virus de la dengue.

La RT-PCR détecte l'ARN viral après amplification, sa sensibilité dépend de la virémie. La sensibilité de cette méthode est maximale dans les 3 premiers jours des symptômes puis décroît (44). Elle serait encore moins pertinente dans les dengues secondaires où la virémie est de très courte durée.

Dans notre étude, l'utilisation de la RT-PCR seule pourrait être à l'origine d'une diminution de la spécificité du TROD par biais de classement des cas. Un certain nombre de cas de dengue avérée pourrait avoir une RT-PCR négative par défaut de sensibilité de la méthode de référence mais avoir un TROD détectant des antigènes NS1 ou des IgM. En effet on sait que les IgM sont présents dès le quatrième jour et persistent durant la phase de convalescence. Concernant la composante NS1, plusieurs études ont montré la persistance d'un taux résiduel de protéine NS1 au cours de la phase de convalescence alors que la virémie était déjà effondrée (3,6,44,51). La plupart des études utilisent comme méthode de référence, les dosages immunologiques NS1 et IgM par technique ELISA ou une stratégie combinant les dosages immunologiques et la RT-PCR (36,40,42). La combinaison de plusieurs tests diagnostics de laboratoire permet d'explorer les différents panels de scénarios de virémie et d'anticorps selon le type d'infection. Cette stratégie permet donc une

meilleure classification des patients avec une plus haute confiance dans la confirmation ou l'infirmité du diagnostic de dengue. Le choix de la technique de référence influe fortement sur l'évaluation de la spécificité et de la sensibilité des tests (38).

Un autre facteur pouvant influencer la spécificité des TROD est celui de la lecture du dispositif. En 2019, une filière dédiée dengue a été mise en place au sein du service des urgences. Une équipe médicale et paramédicale formée y recevait les patients fébriles au cours de la journée, réalisait et interprétait les TROD. Hors horaires d'ouverture de la filière dédiée (la nuit et les week-ends), l'ensemble des membres du personnel des urgences paramédicaux et médicaux était amené à réaliser ces tests et à les interpréter. Parmi eux, certains avaient une expérience moins importante de la manipulation et de la lecture du dispositif notamment les internes de garde issus des autres services de médecine et les infirmiers du SICS. Dans la majorité des études, les dispositifs de TROD ont été considérés comme simples et rapides à utiliser (36,38). Cependant il est possible que les personnes n'ayant pas eu de formation préalable aient pu faire des erreurs de manipulation du dispositif, notamment en termes de temps de lecture ou d'erreurs d'interprétation des résultats particulièrement dans l'interprétation des bandes faiblement marquées. L'étude de Simonnet *et al* en 2017 (37) retrouvait jusqu'à 24% de bandes faiblement positives en NS1 et plus de 47% de bandes faiblement positives en IgM. Ces bandes faiblement marquées doivent être considérées comme des résultats positifs selon le manuel d'utilisation. Cependant, dans la pratique courante, ces bandes faiblement marquées sont soumises à une interprétation subjective de la part du lecteur probablement surtout par ceux sans formation adéquate n'ayant pas l'habitude de les utiliser. Des lecteurs de TROD sont actuellement commercialisés afin d'unifier la lecture des résultats des TROD en s'amendant de la subjectivité de son interprétation. Cependant ces appareils ont un certain coût. De ce fait, ils sont peu disponibles en pratique courante et ils n'ont pas été acquis par les urgences de l'hôpital de Saint-Pierre.

Plusieurs études font état de possibles réactions croisées entre les marqueurs du TROD de la dengue et les infections aiguës virales ou bactériennes telles que la leptospirose, le chikungunya, les influenzae, ou l'infection à un autre virus du groupe des flavivirus (3,45,52). A la Réunion, plusieurs épidémies étaient en cours simultanément en 2019. Ainsi, selon l'histoire médicale et les critères cliniques et

biologiques du patient, les diagnostics différentiels de dengue tels que la leptospirose, la grippe, la fièvre de la Vallée du Rift chez les patients ayant séjourné à Mayotte devaient être recherchés, y compris pour les patients ayant des dengues probables ou confirmées (33).

### **C- CARACTÉRISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUSPECTS DE DENGUE**

Dans cette étude nous nous sommes également intéressés aux différentes caractéristiques cliniques et biologiques des 2021 cas suspects de dengue analysés durant la période de l'étude (appendix 3).

Pour rappel les cas de dengue confirmée étaient les patients ayant une PCR ou un TROD NS1 positif, les cas de dengue probable étaient les patients n'ayant ni PCR ni TROD positifs mais avec une histoire médicale, des critères cliniques ou biologiques compatibles avec une dengue. Les cas non dengue étaient les patients ayant une PCR et un TROD NS1 négatifs sans élément d'anamnèse, de clinique ou de biologie permettant de les reclasser. Les différents groupes étaient statistiquement différents ( $p < 0,0001$ ) sur les critères cliniques suivants : fièvre, céphalées, douleur rétro-orbitaires, arthralgies, myalgies, asthénies, anorexie, troubles gastro-intestinaux, saignements et signes cutanés. Ces groupes étaient également significativement différents sur les critères biologiques ( $p < 0,0001$ ) : hémoglobine, globules blancs, neutrophiles, lymphocytes, plaquettes, mais aussi pour l'hématocrite ( $p = 0,001$ ) et pour le TP ( $p = 0,0003$ ).

La fréquence de présentation des différents critères cliniques dans le groupe dengue confirmée était comparable à celle présentée dans les précédentes études (27,53–57).

Les groupes dengue confirmée et dengue probable semblent avoir des caractéristiques très proches, nous les avons comparés statistiquement dans l'appendix 4. Ces groupes sont semblables statistiquement pour plusieurs variables cliniques et biologiques : âge, sexe, douleur rétro-orbitaires, arthralgies, signes cutanés, globules blancs, neutrophiles et plaquettes. Les variables suivantes sont cependant significativement plus présentes dans le groupe dengue probable : fièvre, céphalées, anorexie, myalgies, asthénie, signes gastro-intestinaux et saignements.

Nous avons poussé l'étude jusqu'à analyser le groupe « dengue confirmée »

associé au groupe « dengue probable » versus le groupe « non dengue » dans l'appendix 5. Les groupes sont statistiquement différents pour les éléments cliniques et biologiques suivant : âge, sexe, fièvre, céphalées, douleur rétro-orbitaires, arthralgies, myalgies, asthénie, anorexie, troubles gastro-intestinaux, saignements, signes cutanés, globules blancs, neutrophiles, lymphocytes et plaquettes.

Ces analyses soutiennent l'hypothèse selon laquelle il serait possible de différencier, parmi les patients présentant une maladie fébrile, les patients atteints par le virus de la dengue des autres infections aiguës, selon des critères cliniques et des examens biologiques de routine. Cela souligne l'intérêt de réaliser des études afin de développer un score clinique et biologique ou un algorithme pour le diagnostic de dengue.

#### **D- LIMITES DE L'ÉTUDE**

Il s'agit de la première étude de performance de TROD Dengue sur l'île de la Réunion. Il existe un biais de sélection, notre étude repose sur l'inclusion des patients consultants aux urgences ayant bénéficié d'un TROD et d'une RT-PCR.

Au début de l'épidémie, chaque patient suspect de dengue bénéficiait d'un TROD et d'un examen biologique de référence pour confirmer ou infirmer le diagnostic. Puis, en réaction à l'accroissement massif du nombre de cas suspects consultant aux urgences, le laboratoire s'est trouvé assailli par les demandes d'examen et les résultats des examens étaient rendus avec un délai très long. C'est pourquoi, par la suite seuls les patients ayant un TROD négatif avec un tableau clinique évocateur de dengue ont bénéficié d'un examen biologique de référence. Ce biais sous-estime probablement la performance du TROD.

D'autre part, notre étude présente un biais important lié au recueil des données. Les données démographiques et cliniques étaient extraites à partir des recueils médicaux des médecins et internes des urgences. Ces comptes rendus étaient d'une précision inégale, parfois très succincts. Il manque probablement un certain nombre de données cliniques non renseignées, le résultat du TROD effectué n'est pas toujours notifié et le marqueur positif souvent non précisé. Une étude prospective avec un recueil de données effectué via un formulaire établi permettrait de s'affranchir de ce type de biais.

Enfin, il existe un possible biais de confusion, plusieurs autres épidémies co-circulaient à la Réunion en 2019, notamment la grippe et la leptospirose. On sait qu'il existe des réactions croisées possibles entre les marqueurs du TROD dengue et

d'autres pathologies fébriles. Les diagnostics différentiels n'ont pas été systématiquement recherchés chez les patients dengue et non dengue.

## IV- CONCLUSION

Cette étude permet pour la première fois d'étudier la performance du TROD SD Bioline Dengue Duo à La Réunion.

Le diagnostic précoce et précis de dengue est primordial pour une gestion clinique adaptée des patients, l'initiation de mesures thérapeutiques adaptées et la mise en œuvre de mesures préventives par les services de santé publique. Dans notre étude, le TROD présente une faible sensibilité et une faible spécificité. Par conséquent un test négatif ne permet pas d'écarter un diagnostic de dengue, et un test positif ne permet pas de conclure formellement à un diagnostic de dengue. Ces résultats mitigés ne nous permettent pas de déterminer la place appropriée de ce TROD dans la pratique quotidienne. Une étude prospective analysant la performance du TROD selon le sérotype infectant, le caractère primaire ou secondaire de l'infection, et la gravité de la présentation clinique, avec comme tests de référence les sérologies et la RT-PCR, pourrait être pertinente.

La dengue circule sur l'île sous forme d'épidémie cyclique depuis 2018. Cette étude a été menée durant l'épidémie 2019 sur une population relativement naïve de la maladie. Avec l'endémisation actuelle de la dengue sur l'île de la Réunion, l'interprétation des TROD pourrait devenir encore plus délicate.

Cela souligne l'importance du diagnostic précoce basé sur des critères cliniques et biologiques simples. La plupart des précédentes études se sont surtout appliquées à décrire les caractéristiques cliniques et biologiques pouvant permettre de différencier la dengue des autres maladies fébriles. Peu d'études ont proposé une utilisation en pratique courante sous forme de score ou d'algorithme.

La dengue a longtemps été une pathologie négligée, devant l'extension géographique de la maladie et la propagation de son vecteur, il est nécessaire d'apprendre à diagnostiquer précocement les cas infectés et de favoriser les études de santé publique dans ce domaine.

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Scott Smith D, Mariano DJ, Trautwein ML. Dengue. Medscape. 2019; Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/215840-overview#a2>
2. Rigau-Pérez JG. The early use of break-bone fever (Quebranta huesos, 1771) and dengue (1801) in Spanish. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59(2):272-274.
3. Casenghi M, Kosack C, Li R, et al. NS1 antigen detecting assays for diagnosing acute dengue infection in people living in or returning from endemic countries. Cochrane Infectious Diseases Group. 2018.
4. Deparis X, Maréchal V, Matheus S. Mécanismes physiopathologique de la dengue: revue critique des hypothèses. 2009;69:351-357.
5. Alcon S, Talarmin A, Debruyne M, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay specific to Dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections. *J Clin Microbiol.* 2002;40(2):376-381.
6. Wilder-Smith A, Ooi E-E, Horstick O, et al. Dengue. *The Lancet.* 2019;393(10169):350-63.
7. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, et al. Dengue. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1423-1432.
8. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, et al. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India.* 2015;71(1):67-70.
9. La dengue. *Santé Publique.* 2020. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue>
10. Significance of Serological Markers in the Diagnosis of Dengue. Transasia. Disponible sur: <https://transasia.co.in/article/scientific-update/significance-of-serological-markers-in-the-diagnosis-of-dengue/41>
11. Bennett SN, Holmes EC, Chirivella M, et al. Molecular evolution of dengue 2 virus in Puerto Rico: positive selection in the viral envelope accompanies clade reintroduction. *J Gen Virol.* 2006;87(Pt 4):885-893.
12. Rodriguez-Roche R, Sanchez L, Burgher Y, et al. Virus role during intraepidemic increase in dengue disease severity. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N.* 2011;11(6):675-681.
13. Khor CC, Chau TNB, Pang J, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for dengue shock syndrome at MICB and PLCE1. *Nat Genet.* 2011;43(11):1139-1141.
14. Dang TN, Naka I, Sa-Ngasang A, et al. A replication study confirms the association of GWAS-identified SNPs at MICB and PLCE1 in Thai patients with dengue shock syndrome. *BMC Med Genet.* 2014;15:58.



15. Cabié A. Dengue - Une maladie virale transmise par les moustiques en pleine expansion. Inserm. 2017. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/dengue>
16. Struchiner CJ, Rocklöv J, Wilder-Smith A, et al. Increasing Dengue Incidence in Singapore over the Past 40 Years: Population Growth, Climate and Mobility. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136286.
17. Sorge F, Minodier P, Velayudhan-Deschamps N. La dengue autochtone. *Arch Pédiatrie*. 2016;23(12):1284-1290.
18. Dengue et dengue sévère. WHO. 2020. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
19. La Ruche G, Souarès Y, Armengaud A, et al. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2010;15(39):19676.
20. Gjenero-Margan I, Aleraj B, Krajcar D et al. Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September 2010. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2011;16(9).
21. Wilder-Smith A, Quam M, Sessions O, et al. The 2012 dengue outbreak in Madeira: exploring the origins. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014;19(8):20718.
22. Massad E, Amaku M, Coutinho FAB, et al. Estimating the probability of dengue virus introduction and secondary autochthonous cases in Europe. *Sci Rep*. 2018;8(1):4629.
23. Données monde. Santé publique france. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya/articles/donnees-monde>
24. Dengue: Guidelines for treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2009.
25. Aubry P, Gaüzere B-A, Vanhecke C. Dengue - Actualité 2019. 2020. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/dengue.pdf>
26. Quentin F, Henry V, Lefevre M. Détection de l'antigène NS1 de la dengue. HAS. 2009. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/doc\\_rp\\_has\\_ns1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/doc_rp_has_ns1.pdf)
27. Muller DA, Depelsenaire ACI, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *J Infect Dis*. 2017;215(suppl\_2):S89-95.
28. Paupy C, Girod R, Salvan M, et al. Population structure of *Aedes albopictus* from La Réunion Island (Indian Ocean) with respect to susceptibility to a dengue virus. *Heredity*. 2001;87(Pt 3):273-283.
29. Delatte H, Paupy C, Dehecq JS, et al. *Aedes albopictus*, vector of chikungunya and dengue viruses in Reunion Island: biology and control. *Parasite Paris Fr*. 2008;15(1):3-13.

30. Alborun: à la recherche du moustique tigre. Cirad. Disponible sur: <https://www.cirad.fr/actualites/toutes-les-actualites/communiques-de-presse/2020/dengue-lutte-cartographie>
31. D'Ortenzio E, Balleydier E, Bavielle M, et al. Dengue fever in the Reunion Island and in South Western islands of the Indian Ocean. *Med Mal Infect.* 2011;41(9):475-459.
32. Vincent M, Larrieu S, Vilain P, et al. From the threat to the large outbreak: dengue on Reunion Island, 2015 to 2018. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2019;24(47).
33. Surveillance de la dengue à la Réunion. Point au 30 juin 2019. Santé publique france. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2019/surveillance-de-la-dengue-a-la-reunion.-point-au-30-juin-2019>
34. Dengue. Mes vaccins. 2020. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/31-dengue>
35. Test de diagnostic rapide de la dengue SD BIOLINE Dengue Duo. MEdical expo. Disponible sur: <https://www.medicaexpo.fr/prod/standard-diagnostics/product-70168-713595.html>
36. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, et al. Evaluation of commercially available diagnostic tests for the detection of dengue virus NS1 antigen and anti-dengue virus IgM antibody. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(10):e3171.
37. Simonnet C, Okandze A, Matheus S, et al. Prospective evaluation of the SD BIOLINE Dengue Duo rapid test during a dengue virus epidemic. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2017;36(12):2441-2447.
38. Kikuti M, Cruz JS, Rodrigues MS, et al. Accuracy of the SD BIOLINE Dengue Duo for rapid point-of-care diagnosis of dengue. *PloS One.* 2019;14(3):e0213301.
39. Carter MJ, Emary KR, Moore CE, et al. Rapid diagnostic tests for dengue virus infection in febrile Cambodian children: diagnostic accuracy and incorporation into diagnostic algorithms. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(2):e0003424.
40. Sánchez-Vargas LA, Sánchez-Marce EE, Vivanco-Cid H. Evaluation of the SD BIOLINE Dengue Duo rapid test in the course of acute and convalescent dengue infections in a Mexican endemic region. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(4):368-372.
41. Piedrahita LD, Agudelo IY, Trujillo AI, et al. Evaluation of Commercially Available Assays for Diagnosis of Acute Dengue in Schoolchildren During an Epidemic Period in Medellín, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(2):315-321.
42. Osorio L, Ramirez M, Bonelo A, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection. *Virology.* 2010;7:361.
43. Shan X, Wang X, Yuan Q, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of nonstructural protein 1 Ag-based tests for dengue virus in Asian population: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2015;15:360.

44. Pok K-Y, Lai Y-L, Sng J, et al. Evaluation of Nonstructural 1 Antigen Assays for the Diagnosis and Surveillance of Dengue in Singapore. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2010;10(10):1009-1016.
45. Kyaw AK, Ngwe Tun MM, Naing ST, et al. Evaluation of commercially available three dengue rapid diagnostic test kits for diagnosis of acute dengue virus infection at the point-of-care setting in Myanmar. *J Virol Methods.* 2019;273:113724.
46. Gan VC, Tan L-K, Lye DC, et al. Diagnosing dengue at the point-of-care: utility of a rapid combined diagnostic kit in Singapore. *PloS One.* 2014;9(3):e90037.
47. Blacksell SD, Jarman RG, Bailey MS, et al. Evaluation of six commercial point-of-care tests for diagnosis of acute dengue infections: the need for combining NS1 antigen and IgM/IgG antibody detection to achieve acceptable levels of accuracy. *Clin Vaccine Immunol CVI.* 2011;18(12):2095-2101.
48. Leo Y-S, Chow A, Ooi E-E, Chaterji S, et al. Evaluation of the NS1 Rapid Test and the WHO Dengue Classification Schemes for Use as Bedside Diagnosis of Acute Dengue Fever in Adults. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84(2):224-228.
49. Ramirez AH, Moros Z, Comach G, et al. Evaluation of dengue NS1 antigen detection tests with acute sera from patients infected with dengue virus in Venezuela. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;65(3):247-253.
50. Guzman MG, Jaenisch T, Gaczkowski R, et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(8).
51. Dussart P, Petit L, Labeau B, et al. Evaluation of two new commercial tests for the diagnosis of acute dengue virus infection using NS1 antigen detection in human serum. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(8):e280.
52. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, et al. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(3):436-440.
53. Ramos MM, Tomashek KM, Arguello DF, et al. Early clinical features of dengue infection in Puerto Rico. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(9):878-884.
54. Low JGH, Ong A, Tan LK, et al. The Early Clinical Features of Dengue in Adults: Challenges for Early Clinical Diagnosis. Harris E, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(5):e1191.
55. Chang K, Lu P-L, Ko W-C, et al. Dengue Fever Scoring System: New Strategy for the Early Detection of Acute Dengue Virus Infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(11):879-885.
56. Kutsuna S, Hayakawa K, Kato Y, et al. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings of malaria, dengue, and enteric fever in returning travelers: 8-year experience at a referral center in Tokyo, Japan. *J Infect Chemother.* 2015;21(4):272-276.
57. Thomas L, Moravie V, Besnier F, et al. Clinical Presentation of Dengue Among Patients Admitted to the Adult Emergency Department of a Tertiary Care Hospital in Martinique: Implications for Triage, Management, and Reporting. *Ann Emerg Med.* 2012;59(1):42-50.

## ANNEXE

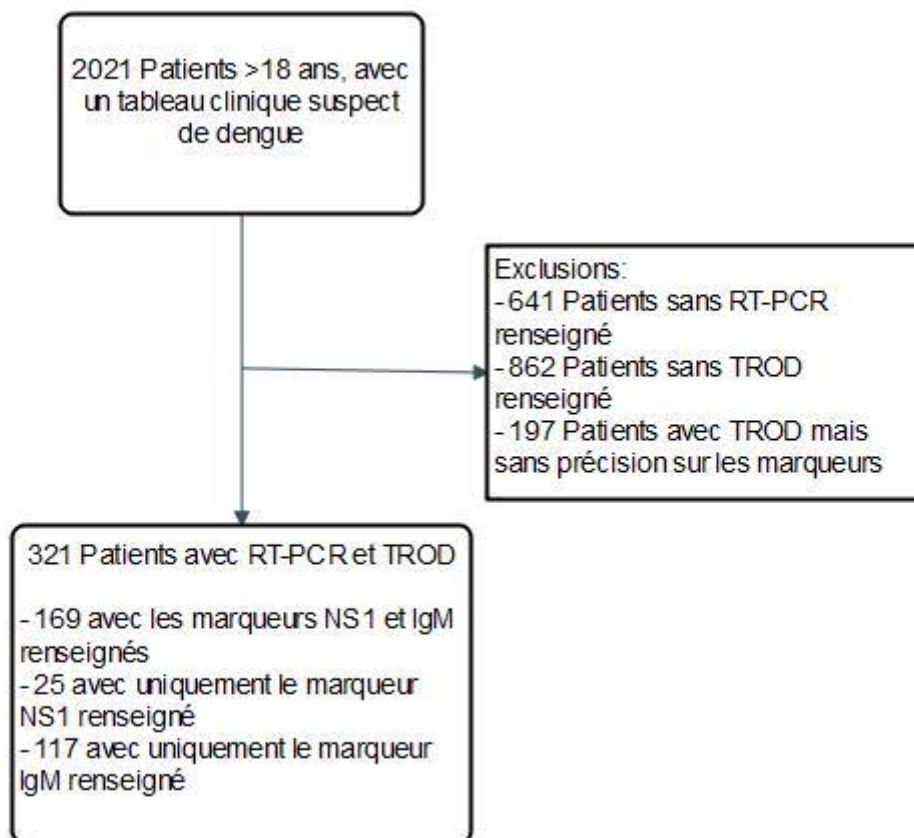
### Annexe 1 : Etudes sur le TROD SD Bioline Dengue Duo

Article	Sensibilité	Spécificité	Type d'étude Lieu	Population	Phase de la maladie	Test de référence
<b>Simonnet 2017</b>	TROD combiné : 87% (IC95% : 80-93)	Spé TROD Combiné 92% (IC95% : 87-97)	Prospective Aveugle : oui Guyane	3347 Patients suspects de dengue selon les critères OMS 2009. RT PCR pour ceux avec signe d'alerte. Groupe dengue : Age médian : 17 ans, Homme : 66%, Gravité de la dengue : NR Sérologie : NR Sérotypage : NR Pas de groupe contrôle	Médiane 2 j (1-3)	RT-PCR
<b>Sanchez- Vargas 2014</b>	NS1: 88% (IC95%: 82- 93)  IgM: 61% (IC95%: 53- 68)  TROD combiné: 91% (IC95%: 87-94)	NS1: 95% (IC95%: 92- 98)  IgM 94% (IC95%: 91- 98)  TROD combiné: 90% (IC 95%: 83-97)	Rétrospective Aveugle NR Lieu NR	397 sérums de patients suspects de dengue selon les critères OMS 1997. <u>310 dengues confirmées</u> : Age médian : NR Homme : NR Gravité : 271 Dengue et 39 dengues hémorragiques Sérologie : 139 dengues primaire et 11 dengues secondaire Sérotypage : NR <u>87 non dengues</u> : Age médian NR Homme NR	Phase aiguë (0-6 j) : 244 cas  Phase de convalescence >7 j : 66 cas	NS1 Ag ELISA (Platelia) IgM ELISA (Panbio) IgG ELISA (Capture)
<b>Kikuti 2019</b>	NS1: 39% (IC95%: 33- 45)  IgM: 14% (IC95%: 4- 19)  TROD combiné: 47% (IC95%: 40-53)	NS1: 98% (IC95%: 94- 100)  IgM: 96% (IC95%: 91- 99)  TROD combiné: 94% (IC95% : 88-98%)	Prospective Aveugle : oui Brésil	Sérums de patients ambulatoires : <u>246 dengues confirmés</u> : Age médian : 18 ans Homme : 42% Gravité : NR Sérologie : NR	< 2 jours : 125 cas Jour 3 : 56 cas Jour 4 : 32 cas 5 jours 30 cas	IgM ELISA NS1 ELISA RT-PCR

				<p>Sérotype : DEN-1 45 cas, DEN-2 199 cas, DEN-3 113 cas, DEN-4 49 cas  <u>254 cas contrôles :</u>  108 autres pathologies fébriles  73 donneurs de sang  73 sans pathologie  Age médian : 17 ans  Homme : 48%</p>		
<b>Hunsperger 2014</b>	<p>Evaluation NS1 :  Phase aigue: 59%  (IC95% : 52-66)  Phase de  convalescence : 59%  (IC95% : 51-66)</p> <p>Evaluation IgM :  Phase aigue : 89%  (IC95% : 84-95)  Phase de  convalescence :  98% (IC95% : 96-100)</p>	<p>Evaluation NS1 : 78%    Evaluation IgM : 80%</p>	<p>Prospective  Aveugle : NR  Lieu : NR</p>	<p>Patients suspects selon  classification OMS 1997  Evaluation NS1 :  <u>192 cas confirmés :</u>  Age médian : NR  Homme : NR  Gravité : NR  Sérologie : 45 dengue primaire,  147 dengue secondaire  Sérotype : DEN-1 52 cas,  DEN-2 40 cas, DEN-3 73 cas,  DEN-4 25 cas  <u>198 cas contrôles :</u>  Age médian : NR  Homme : NR  18 autres pathologies fébriles,  22 Flavivirus  Evaluation IgM :  <u>228 cas confirmés :</u>  Age médian : NR  Homme : NR  Gravité : NR  Sérologie : 35 dengues  primaires, 193 dengues  secondaires  Sérotype : DEN-1 52cas, DEN-  2 39 cas, DEN-3 55 cas, DEN-  4 35 cas  <u>300 cas contrôles :</u>  Age médian : NR  Homme : NR  93 autres pathologies fébriles  31 Flavivirus</p>	<p>Evaluation NS1 :  Phase aiguë (0-5 j) :  107 cas  Phase de  convalescence (6-  14j) : 85 cas</p> <p>Evaluation IgM :  Phase aiguë (0-5 j) :  56 cas  Phase de  convalescence (6-  14j) : 168 cas</p>	<p>Evaluation NS1 :  RT-PCR</p> <p>Evaluation IgM :  IgM ELISA</p>

<b>Piedrahita 2016</b>	TROD combiné : 30,8% (IC95% : 11-50)	TROD combiné : 73% (IC95% : 56-100)	Prospective Aveugle : NR Colombie	41 patients dengue confirmés, ambulatoire : Age médian : 12 ans Homme : NR Gravité : NR Sérologie (17/41) : 8 dengues primaires, 9 dengues secondaires Sérotypes (26/41) : DEN-1 5 cas, DEN-2 4 cas, DEN-3 4 cas, DEN-4 3 cas, 12 cas sérologies multiples. Pas de groupe contrôle	Médiane 3,4j +/- 1,4j	ELISPOT-MNT
<b>Carter 2015</b>	NS1: 61% (IC95%: 46-74)  IgM: 33% (IC95%: 20-48)  TROD combiné: 58% (IC95%: 45-69)	NS1: 98% (IC95%: 95-99)  IgM: 86% (IC95%: 82-90)  TROD combiné: 85% (IC95%: 80-90)	Prospective Aveugle : NR Cambodge	331 patients ayant une pathologie fébrile Age médian : 3 ans Homme : 53% <u>71 dengues confirmées</u> <u>266 cas contrôles</u>	NR	IgM ELISA (Panbio) NS1 ELISA
<b>Osario 2010</b>	NS1 : 51% (IC95% : 44-58)  TROD combiné : 78% (IC95% : 72-83)	NS1 : 97% (IC95% : 91-99)  TROD combiné : 91% (IC95% : 84-96)	Rétrospective Cross sectional case-référence Aveugle : NR Colombie	310 plasmasor sérum congelé : <u>218 cas confirmés</u> : Gravité : <u>165 dengue non sévère</u> : Age médian : 20ans Homme 58% Sérologie : NR Sérotype : DEN-1 31 cas, DEN-2 13 cas, DEN-3 47 cas, DEN-4 9 cas <u>53 dengue sévère</u> Age médian : 18 ans Homme 60% Sérologie : NR Sérotype : DEN-1 6 cas, DEN-2 14 cas, DEN-3 12 cas, DEN-4 3 cas <u>92 cas contrôles</u> : Age médian : 19 ans Homme 47%	< 3 jours 4-7 jours	IgM séroconversion RT-PCR Virus isolation

**Annexe 2 : Diagramme de flux :**



## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.



---

## **Diagnostic précoce de dengue : étude de la performance du TROD SD Bioline Dengue Duo sur l'île de la Réunion**

### **RÉSUMÉ**

---

Introduction : La dengue est un problème de santé publique majeur avec plus de 55 % de la population mondiale exposée. A la Réunion, une épidémie est en cours depuis 2018. Les établissements de santé réunionnais sont confrontés aux problématiques de gestion d'un afflux massif de patients et d'une charge de soins accrue. Le but de cette étude était d'évaluer la performance du TROD SD Bioline dengue duo chez les patients adultes consultant aux urgences pendant l'épidémie 2019.

Matériels/Méthodes : Cette étude de cohorte rétrospective incluait les patients majeurs, ayant consulté entre le premier janvier et le 30 juin aux urgences de Saint Pierre pour une suspicion de dengue et ayant bénéficié d'un TROD et d'une RT-PCR.

Résultats : 2021 patients ont été analysés rétrospectivement, 321 patients répondaient aux critères d'inclusion. La composante NS1 avait une sensibilité de 48% (IC95% 36-60) et une spécificité de 58% (IC95% : 50-67). La composante IgM était hautement sensible 86% (IC95% : 79-94), mais très peu spécifique 6% (IC 95% : 3-9). Il n'y avait pas d'amélioration de la performance du TROD durant la phase aiguë (dans les 5 premiers jours) par rapport à la phase tardive (après le 5ème jour)

Conclusions : Le TROD SD Bioline dengue duo présentait une faible sensibilité et une faible spécificité. Ces données suggèrent qu'il n'est pas performant pour confirmer ou infirmer le diagnostic de dengue aux urgences pendant une épidémie.

---

## **Early diagnosis of dengue: Performance evaluation of SD Bioline dengue duo RDT in Reunion island.**

### **ABSTRACT**

---

Introduction: Dengue is a major public health issue with more than 55% of the global population exposed. In Reunion island an outbreak occurs since 2018. The health care facilities are facing the problem of managing a massive influx of patients and increased care burden. The aim of this study was to evaluate the performance of RDT SD Bioline dengue duo on the adults patients consulting at the emergency department during the 2019 epidemic.

Methods: This retrospective cohort study included patients over 18 years, suspects of dengue, who consulted between the January first and June 30th 2019 in Saint-Pierre emergency department, and were tested with RT-PCR dengue and RDT.

Results: 2021 patients were screened retrospectively during the study period. 321 patients matched inclusion criteria. The NS1 component had a sensitivity of 48% (IC95% 36-60) and a specificity of 58% (IC95%: 50-67). The IgM component was highly sensitive 86% (IC95% : 79-94), but not specific 6% (IC 95% : 3-9). There was no improvement of RDT performance to the early-stage (within the first 5 days) compared to the late-stage (beyond the 5th day). Conclusion: The SD BIOLINE Dengue Duo RDT showed low sensitivity and specificity. These data suggest it is not effective to rule in or rule out the dengue diagnosis in emergency department during an outbreak.

---

**MOTS CLES** : Dengue, diagnostic précoce, TROD, La réunion

---

**KEYWORDS** : Dengue, early diagnosis, RDT, Reunion Island

---

**DISCIPLINE** : Médecine d'urgence